

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 28

NEUTROPENIES ACQUISES AVANCEES ACTUELLES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Yacine ERROUISSI

Né le 23 Janvier 1991 à Kfouribga

Pharmacien Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Polynucléaire neutrophile – Neutropénie acquise – Fièvre –
Facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF).

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
---------------------	---

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie

Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*

Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie



(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie

Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation



Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques



Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





Dédicaces



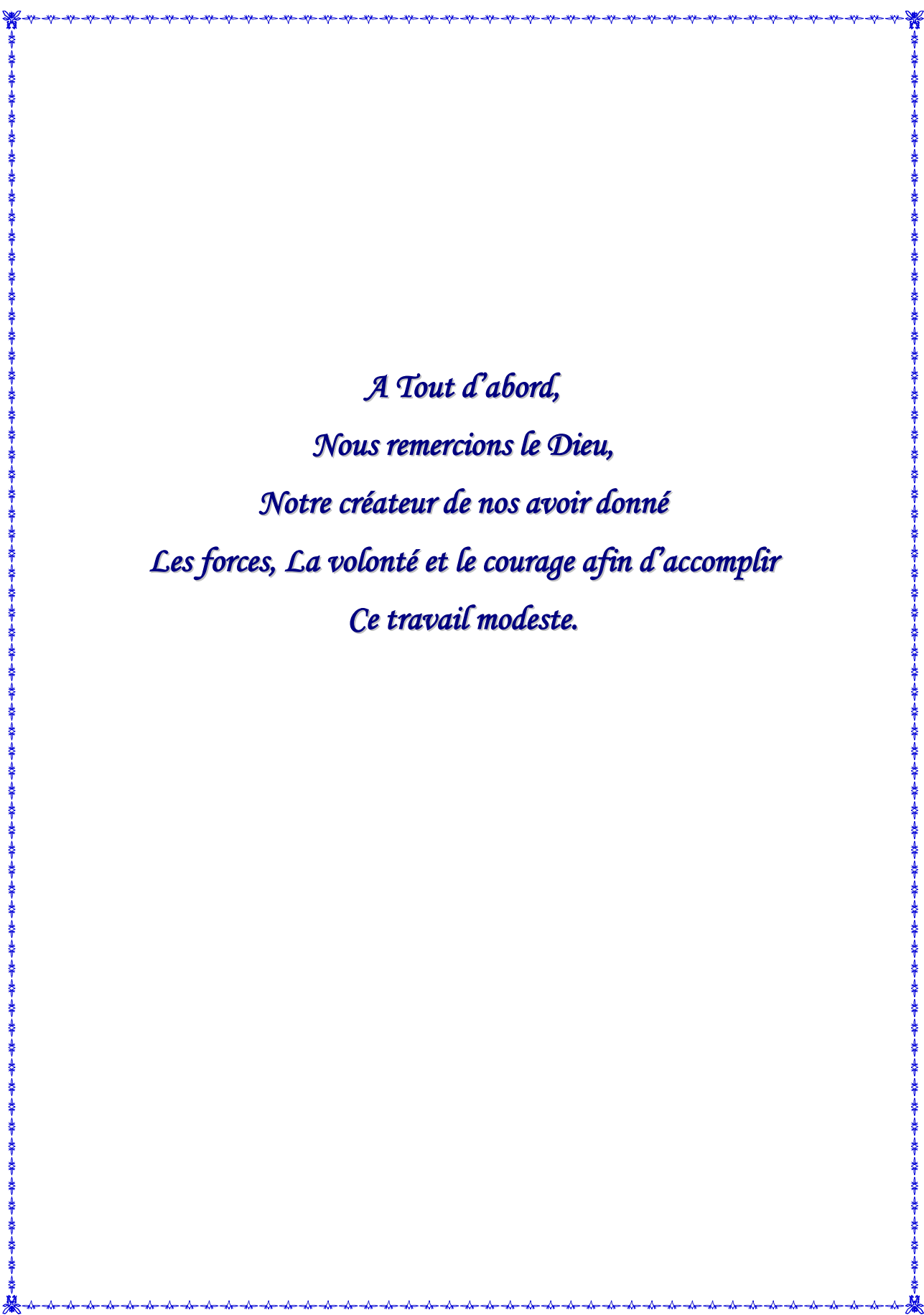
Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect et la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

_ Je dédie cette thèse à ... _



*A Tout d'abord,
Nous remercions le Dieu,
Notre créateur de nos avoir donné
Les forces, La volonté et le courage afin d'accomplir
Ce travail modeste.*

À mes chers parents

*Aucun mot ne pourrait résumer tout l'amour que je vous porte et toute la gratitude que je ressens à votre égard. Vous avez toujours été, êtes, et resterez des modèles pour moi, qui m'ont toujours inspiré. Vous m'avez toujours soutenu et cru en moi, êtes toujours présents dans les bons et les mauvais moments. Je suis fière d'être votre fils et fière d'essayer de porter aussi haut que je le pourrai votre héritage et vos noms. Je mets entre vos mains le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance de votre amour et tendresse Je vous remercie infiniment
...je vous aime énormément...*

À mon chère frère Fouad

À ma chère sœur Souad

La vie est spéciale quand je suis parmi vous.

Merci pour votre soutien et encouragements.

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitons une
vie meilleure, pleine de bonheur de prospérité et de réussite.*

À mes cher(e)s ami(e)s :

*Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité,
et de considération envers ma personne.*

*Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection
et de mon amour.*

*Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi
une source de courage, de conscience et de patience.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de bonheur
et vous procurer longue vie.*

À tous mes amis

À tous les pharmaciens de la 27^{ème} promotion :

*Je vous remercie pour votre soutien je vous souhaite la réussite et tout le
bonheur du monde*

*À tous ceux que je n'ai pas mentionnés mais
qui sont toujours présents
en mon esprit.*



Remerciements

A

*Notre Maitre et Président de thèse
Monsieur le Professeur Azlarab MASSRAR
Professeur D'hématologie Biologique*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de
présider le jury de notre thèse.*

*Permettez-nous Maitre de vous témoigner ici notre profonde
gratitude et notre respect.*

*Veuillez accepter cher Maitre nos vifs remerciements pour la
présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.*

À

Notre Maître et Rapporteur de thèse

Mme Souad BENKIRANE

Professeur D'hématologie Biologique

*C'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être
le rapporteur de notre thèse.*

*Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et vous avez su nous
guider avec simplicité et gentillesse jusqu'à sa réalisation. Votre
bonté et votre rigueur de travail resteront pour le meilleur exemple.
Veuillez accepter cher Maître nos vifs remerciements pour l'aide de
la compréhension que vous nous avez apporté durant l'élaboration
de ce travail.*

À

Notre professeur et juge de thèse

Mme. M. NAZIH

Professeur D'hématologie Biologique

*Votre assistance parmi les membres du jury de thèse nous honore
beaucoup.*

*Votre qualité d'enseignante nous a énormément imprégné, votre
sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous incitent
d'avantage à vouloir puiser de votre savoir.*

*Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos
remerciements les plus sincères.*

À

Notre Maître et juge de thèse

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

*Votre assistance parmi les membres de notre jury de thèse nous
honore.*

*Croyez chère professeur en notre sincère gratitude et pour l'estime
qu'on vous porte.*

*Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements et nous vous
prions de trouver, ici le témoignage de notre reconnaissance et notre
profond respect.*



Liste des illustrations

Liste des abréviations

ADN	: acide désoxyribonucléique
ALPS	: Autoimmune lymphoproliferatif syndrome
BMR	: Bactéries multi-résistantes
CD	: Cluster Of Differentiation
CFU-GM	: Colony Forming Unit Granulo-Monocyte
CMV	: cytomégalovirus
CN	: Cyclic Neutropenia
CR	: Complement receptor
DAMPs	: Damage Associated Molecular Patterns
EBV	: Epstein-Barr virus
ECIL	: European Conference on Infections in Leukemia
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
Fc	: Fragment cristallisable
FcR	: récepteur du fragment cristallable
fMLF	: formyl-méthionyl-leucyl-phényalanine
FRO	: Formes Réactives de l'Oxygène
GAT	: Granulocyte Agglutination Test
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GIFT	: Granulocyte Immunofluorescence Test
GIFT	: Granulocyte Immunofluorescence Test
GM-CSF	: Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor
H₂O₂	: Peroxyde d'Hydrogène
HAX1	: HCLS1 Associated Protein X-1
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HNA	: Human neutrophil antigen
HOCl	: acide hypochloreux
HVB	: Hepatitis B virus
HVC	: Hepatitis C virus
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecules

IDSA	: Infectious Disease Society of America
IFNγ	: Interferon gamma
LAD	: Leukocyte Adhesion Deficiency
LGL	: Large Granular Lymphocyte
LS	: Lupus systémique
LTB4	: leucotriène B4
MAIGA	: Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigens
MASCC	: Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MGG	: May- Grünwald-Giemsa
NADPH	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NAI	: Neutropénie Auto-Immune
NETs	: Neutrophil Extracellular Traps
NF	: Neutropénie fébrile
NIC	: Neutropénie idiopathique chronique
NICA	: Neutropénie idiopathique chronique chez les adultes
NK	: Natural killer
NODs	: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain Proteins
PAMPs	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PFA	: Paraformaldéhyde
PNN	: Polynucléaires Neutrophiles
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
PRR	: Pattern Recognition Receptors
PVB-19	: Parvovirus B19
SCN	: Severe Congenital Neutropenia
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TGF-β	: Transforming growth factor- β
TLRs	: Toll Like Receptors
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TNF-R	: Tumor Necrosis Factor Receptor
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine

Liste des Figures

Figure 1: Polynucléaires neutrophiles sur frottis sanguin coloré au MGG ^[1]	3
Figure 2: Granulopoïèse neutrophile ^[6]	6
Figure 3: Étapes de la granulopoïèse et formation des leucocytes ^[7]	7
Figure 4: Résumé des granules de neutrophiles et de leur contenu ^[10]	9
Figure 5: Transmigration des neutrophiles à travers les parois vénulaires ^[15]	11
Figure 6: Les étapes de la migration des neutrophiles au site inflammatoire ^[16]	12
Figure 7: Phagocytose des microorganismes opsonisés ^[21]	16
Figure 8: Les récepteurs de surface des neutrophiles ^[10]	16
Figure 9: Étapes de la phagocytose neutrophiles ^[25]	21
Figure 10: Le granulocyte neutrophile et les Formes Réactives de l'Oxygène (FRO) ^[25]	22
Figure 11: Formation of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) ^[26]	24
Figure 12: Interaction des neutrophiles avec les cellules immunitaires et non immunitaires dans les tissus et les ganglions lymphatiques enflammés ^[27]	27
Figure 13: Résolution de l'inflammation et PNN ^[28]	29
Figure 14: Répartition des cas selon le diagnostic étiologique ^[75]	44
Figure 15: Causes des neutropénies n=250 ^[76]	45
Figure 16: Étiologies des neutropénies sévères (n=42) ^[83]	47
Figure 17: Relation entre la durée de la neutropénie sévère et l'incidence de la neutropénie fébrile ^[85]	48
Figure 18: Impact du nombre absolu des neutrophiles et de la durée de la neutropénie sur l'incidence des infections ^[98]	51
Figure 19: Atteinte de la muqueuse buccale chez un garçon de 8 ans ayant une neutropénie chronique ^[103]	56
Figure 20: Observations du cavité buccale et conséquences du traitement à court terme par G-CSF chez une fille de 6 ans atteinte d'une neutropénie chronique ^[104]	56
Figure 21: Ulcères buccaux chez un patient de 46 ans manifestant une neutropénie médicamenteuse induite par la Vancomycine ^[105]	56

Figure 22: Mécanisme d'haptène ^[108]	60
Figure 23: Mécanisme du complexe immunitaire ^[108]	61
Figure 24: Mécanisme auto-immune ^[108]	61
Figure 25: Durée médiane du traitement et neutropénie ^[6, 123]	72
Figure 26: Frottis sanguin avec des neutrophiles hypersegmentés dans l'anémie mégalo-blastique ^[6]	99
Figure 27: Neutropénie et démarche diagnostique ^[97]	105
Figure 28: Algorithme pour l'évaluation des patients adultes atteints de neutropénie ^[183] ..	106
Figure 29: Investigations de niveau initial devant une neutropénie ^[184]	111
Figure 30: Investigations de niveau avancé devant une neutropénie ^[184]	112
Figure 31: Déficit partiel en myéloperoxydase ^[193]	119
Figure 32: Méthode de réalisation d'un frottis sanguin ^[198]	121
Figure 33: Schémas de lecture d'un frottis sanguin ^[198]	121
Figure 34: Exemple de polynucléaires hypersegmentés ^[187]	123
Figure 35: Anomalies de condensation de la chromatine et des granulations des PNN ^[187] ..	123
Figure 36: Agrégats de polynucléaires neutrophiles ^[193]	124
Figure 37: PNN et syndromes myélodysplasiques ^{[201][202]}	125
Figure 38: Troubles de segmentation des PNN ^[203]	125
Figure 39: Grands lymphocytes granuleux ^[204]	126
Figure 40: Test de démargination par la prednisone ^[206]	127
Figure 41: Test de démargination positif ^[207]	127
Figure 42: Test de démargination négatif ^[207]	128
Figure 43: Test d'immunofluorescence des granulocytes (GIFT) ^[209, 210]	129
Figure 44: Test d'Agglutination des Granulocytes (GAT) ^[209, 210]	131
Figure 45: Détection d'anticorps anti-neutrophile (HNA-1a) par technique GAT ^[212]	131
Figure 46: Immobilisation d'anticorps monoclonaux de l'antigène granulocytaire (MAIGA) ^{[209,} ^{210]}	133
Figure 47: Moelle osseuse et agranulocytose médicamenteuse ^[219]	138

Figure 48: Moelle osseuse d'un enfant atteint de neutropénie auto-immune ^[32]	139
Figure 49: Moelle osseuse et carences en vitamine B12 et folates ^[220]	140
Figure 50: Moelle osseuse et infection ^[221]	141
Figure 51: Myélogramme et infection par le parvovirus B19 ^[138]	142
Figure 52: Techniques de cultures des progéniteurs hématopoïétiques ^[222]	144
Figure 53: Effet catalytique du lysozyme sur le peptidoglycane ^[224]	145
Figure 54: Immunodiffusion radiale ^[227]	146
Figure 55: Algorithme de prise en charge du patient qui se présente avec une neutropénie fébrile ^[235]	155
Figure 56: Algorithme de prescription des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) ^[86]	166
Figure 57: Évènement majeur dans le développement de G-CSF et GM-CSF ^[244]	168
Figure 58: Les actions multiples des facteurs stimulant les colonies (CSF) ^[244]	169
Figure 59: Structure du pegfilgrastim ^[248]	171

Liste des tableaux

Tableau I: Formule d'ARNETH ^[4]	5
Tableau II: Classification of congenital neutropenia disorders ^[55]	35
Tableau III. Prevalence of Neutrophil count less than 1500 cells/mm ³ ^[68]	41
Tableau IV. Prevalence of benign neutropenia by ethnic populations ^[69]	42
Tableau V. Étiologies des neutropénies aiguës et chroniques ^[83]	46
Tableau VI. Grades des Neutropénies ^[99]	52
Tableau VII. Classification des neutropénies en fonction du grade selon l'OMS ^[100]	53
Tableau VIII. Étiologies des neutropénies	58
Tableau IX. Liste partielle des médicament causant une neutropénie médicamenteuse ^[54] ..	64
Tableau X. Médicaments avec une causalité définie ou probable ^[122]	70
Tableau XI. Médicaments de causalité possible de neutropénie sévère ^[123]	71
Tableau XII. Répartition des causes de fièvre sur 784 épisodes de neutropénie fébrile faisant suite à une chimiothérapie anticancéreuse ^[86]	77
Tableau XIII. Principales infections responsables d'une neutropénie ^[32]	80
Tableau XIV. Causes of neutropenia in HIV infection ^[141]	81
Tableau XV. Étiologies des neutropénies auto-immunes ^[147]	84
Tableau XVI. Antigènes des polynucléaires neutrophiles ^[146]	86
Tableau XVII. Principales hémopathies acquises se compliquant d'une neutropénie ^[32]	95
Tableau XVIII. Évaluation initiale pour les patients ayant une neutropénie ^[184]	108
Tableau XIX. Valeurs normales des Polynucléaires Neutrophiles selon l'âge chez les enfants ^[189]	117
Tableau XX. Valeurs normales des Polynucléaires Neutrophiles selon l'âge chez l'adulte ^[190]	117
Tableau XXI. Parcours du frottis sanguin en vue de la réalisation d'une formule leucocytaire ^[199]	122
Tableau XXII. Détails des différentes HNA, sur quelles cellules elles sont exprimées et leur techniques de détection ^[210]	134

Tableau XXIII. Score MASCC ^[232]	154
Tableau XXIV. Antibiothérapie parentérale de première intention des neutropénies fébriles à « haut risque » ^[86]	159
Tableau XXV. Facteurs de risque d'infection à BMR et facteurs de risque de complications, à prendre en compte lors de l'initiation de l'antibiothérapie empirique chez le patient neutropénique fébrile ^[240]	161
Tableau XXVI. Principaux facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF) ^[247]	170



Sommaire

Introduction.....	1
1 Rappels physiologiques sur les polynucléaires neutrophiles	3
1.1 Introduction.....	3
1.2 Origine et devenir des polynucléaires neutrophiles	5
1.3 Granulations des PNN	8
1.4 Migration tissulaire.....	10
1.5 Reconnaissance et phagocytose	14
1.6 Mécanismes tueurs	18
1.6.1 Système bactéricide indépendant de l'oxygène	18
1.6.2 Système NADPH-oxydase producteur des formes réactives de l'oxygène.....	19
1.6.3 Microbicidie médiée par des filets extracellulaires émis par les PNN.....	23
1.7 Polynucléaires neutrophiles et régulation du système immunitaire	25
1.8 Résolution de l'inflammation et apoptose des polynucléaires neutrophiles.....	28
1.9 Rôle dans la surveillance anti-tumorale.....	30
1.10 Rôle dans les réactions anaphylactiques	31
2 Mécanismes physiopathologiques des neutropénies acquises.....	32
2.1 Mécanismes centraux :	32
2.1.1 Origine génétique :.....	32
2.1.2 Origine carencielle :.....	36
2.1.3 Origine médicamenteuse ou toxique :.....	36
2.2 Mécanismes périphériques :.....	37
2.2.1 Causes immunologiques :.....	37
2.2.2 Causes infectieuses :.....	37
2.2.3 Autres causes	38
3 Épidémiologie des neutropénies acquises	39
3.1 Épidémiologie des neutropénies acquises chez l'adulte.....	39
3.2 Épidémiologie des neutropénies acquises chez l'enfant	44
3.3 Épidémiologie des neutropénies fébriles	48
4 Manifestations cliniques de la neutropénie	51
5 Étiologies des neutropénies acquises.....	57

5.1	Neutropénie médicamenteuse	59
5.1.1	Neutropénie médicamenteuse d'origine toxique :.....	59
5.1.2	Neutropénie médicamenteuse d'origine immunologique.....	60
5.1.3	Médicaments les plus fréquemment impliqués.....	63
5.1.4	Caractéristiques cliniques	72
5.1.5	Neutropénie fébrile.....	74
5.2	Neutropénie infectieuse	79
5.3	Neutropénies immunes	83
5.3.1	Neutropénies auto-immunes	83
5.3.2	Physiopathologie de la neutropénie auto-immune	84
5.3.3	Neutropénie allo-immune néonatale	98
5.4	Neutropénie secondaire à une carence nutritionnelle.....	99
5.5	Neutropénie due à l'augmentation de la margination et à l'hypersplénisme	101
5.6	Neutropénie chronique idiopathique	102
6	Diagnostic des neutropénies acquises	103
6.1	Interrogatoire.....	107
6.2	Examen clinique	109
6.3	Examens biologiques.....	109
6.3.1	Hémogramme.....	116
6.3.2	Examen du frottis de sang.....	120
6.3.3	Tests de démargination des PNN :	126
6.3.4	Recherche d'anticorps anti-neutrophiles	129
6.3.5	Myélogramme et Biopsie ostéomédullaire	135
6.3.6	Culture des progénitures granulo-monocytaires	142
6.3.7	Dosage du lysozyme sérique.....	145
6.3.8	Autres tests :.....	147
7	Traitement et prise en charge des neutropénies acquises	148
7.1	Prise en charge en urgence lors d'un épisode infectieux aiguë	148
7.2	Antibiothérapie prophylactique.....	149
7.3	Traitement étiologique éventuel.....	150
7.4	Prise en charge thérapeutique d'une neutropénie fébrile.....	153
7.4.1	Évaluation du risque individuel de complications	153

7.4.2	Patients à bas risque (score MASCC ≥ 21)	156
7.4.3	Patients à haut risque (score MASCC < 21)	157
7.5	Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique	165
7.5.1	Historique	167
7.5.2	Structure.....	168
7.5.3	Biologie	168
7.5.4	Formulations et pharmacocinétique	169
7.5.5	Indications thérapeutiques	173
7.5.6	Posologie et mode d'administration	174
7.5.7	Effets indésirables	176
7.5.8	G-CSF et transformation maligne	176
7.5.9	Autres thérapeutiques	177
Conclusion		178
Résumés		180
Références.....		184

INTRODUCTION

Les globules blancs fonctionnels sont une composante essentielle du système de défense contre l'infection chez les humains. Il existe une variété de différents globules blancs qui travaillent ensemble et accomplissent des rôles complémentaires. Les granulocytes sont des globules blancs qui contiennent des granules qui sont visibles à l'aide d'un microscope optique.

Les neutrophiles, un sous-type de granulocytes, sont les plus nombreux globules blancs en circulation chez les adultes en bonne santé. Les granulocytes en général, et les neutrophiles en particulier, sont cruciaux dans la protection contre les infections.

Une neutropénie est définie par une diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant, en dessous de 1 500 polynucléaires par mm³ chez l'enfant de plus de 1 an. Le dénombrement normal des neutrophiles doit être stratifié pour l'âge et la race.

La neutropénie est chronique si elle persiste au-delà de 3 mois. Elle est permanente si elle est présente sur tous les hémogrammes, en particulier si les hémogrammes sont répétés pendant une durée assez longue. Elle est intermittente s'il existe des périodes de correction spontanée de la neutropénie. Si la périodicité des épisodes de neutropénies et de récupération est de 21 jours, la neutropénie est dite cyclique. La neutropénie est dite « centrale » s'il existe une diminution du compartiment de stockage médullaire des neutrophiles, objectivée par une diminution des stades tardifs de maturation sur le myélogramme et la neutropénie est dite « périphérique » si la maturation des neutrophiles est normale dans la moelle osseuse.

La très grande majorité de ces neutropénies n'ont pas de conséquence pour la santé du patient. Dans un nombre beaucoup plus limité de cas, soit parce que la neutropénie est associée à d'autres anomalies hématologiques ou cliniques, soit parce qu'elle est profonde ou associée à des infections, cette neutropénie nécessite une démarche médicale active, pour en découvrir l'étiologie et pour en prévenir les conséquences infectieuses.

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur les neutropénies acquises, leurs étiologies, leur diagnostic biologique, ainsi que de rapporter les traitements actuels utilisés au cours de cette affection.

1 Rappels physiologiques sur les polynucléaires neutrophiles

1.1 Introduction

Les polynucléaires, caractérisés par un noyau multilobé, comportent dans leur cytoplasme des granulations qui ont des affinités tinctoriales différentes lorsque le frottis est coloré au May- Grünwald-Giemsa (MGG). On peut ainsi classer les polynucléaires en trois catégories : Polynucléaires neutrophiles (granulocytes neutrophiles) dont les granulations, fines prennent des colorants neutres - Polynucléaires éosinophiles qui comportent de grosses granulations réfringentes de couleur orange - Polynucléaires basophiles, peu abondants, qui contiennent de grosses granulations rouges violacé appelées métachromatiques. Les polynucléaires neutrophiles sont de taille moyenne (10 à 15 μm), leur noyau a de 2 à 5 lobes, la chromatine rouge foncé, condensée en mottes, le cytoplasme est abondant et contient de fines granulations brunes / brun-lilas sur fond clair discrètement rosé (**Fig. 1**)[1].

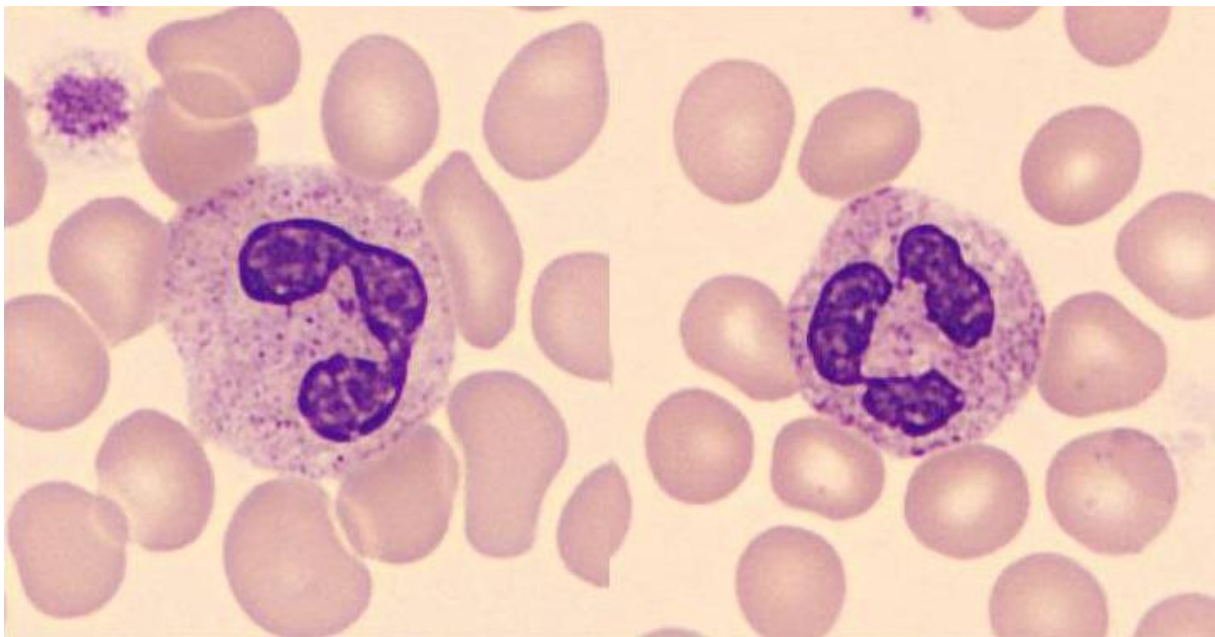


Figure 1: Polynucléaires neutrophiles sur frottis sanguin coloré au MGG^[1].

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont un des pivots de l'immunité innée et constituent un puissant système de défense de l'homme contre les agents pathogènes principalement les bactéries et les champignons mais aussi les parasites et les virus qui ont franchi les

barrières cutanéomuqueuses, et des structures reconnues comme étrangères telles que les cellules et les molécules endogènes altérées. Les neutrophiles sont les premières cellules immunitaires à migrer du sang vers un foyer infectieux ou inflammatoire. Les activités microbicides et cytotoxiques des neutrophiles dépendent de différents mécanismes qui sont d'ailleurs intriqués : libération d'enzymes protéolytiques et production rapide et massive de Formes Réactives de l'Oxygène (FRO) par la Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate (NADPH) oxydase phagocytaire, c'est ce que l'on appelle l'explosion oxydative des neutrophiles. Ces fonctions sont strictement régulées à chaque étape fonctionnelle. Alors que les fonctions des neutrophiles ont longtemps été restreintes à leur rôle de cellules phagocytaires « tueuses », il est maintenant bien reconnu qu'ils jouent un rôle beaucoup plus complexe, participant à l'engagement et à la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives ainsi qu'à l'homéostasie tissulaire. Les fonctions des neutrophiles illustrent l'intégration complexe des différents partenaires de l'immunité innée et adaptative dans la défense contre les agents pathogènes. Les neutrophiles activés par l'agent pathogène sont donc le plus souvent bénéfiques à l'organisme en participant à l'élimination de cet agent reconnu comme étranger au soi. Ceci est illustré par la survenue d'infections graves et/ou répétées dans certains déficits primitifs touchant différentes fonctions des neutrophiles. Cependant les neutrophiles sont également des armes à double tranchant, car une activation excessive, prolongée ou encore dans un lieu inapproprié peut conduire à des lésions tissulaires sévères impliquées dans la physiopathologie de différentes maladies inflammatoires aiguës ou chroniques [2].

Ces PNN sont le point final de la différenciation au sein de la moelle osseuse des progéniteurs (pluripotents puis spécialisés) puis de précurseurs de la lignée neutrophile. Les PNN matures migrent dans le sang périphérique avant de sortir des vaisseaux sanguins pour se localiser dans les tissus où ils vont exercer leurs fonctions, dont la principale est la lutte antibactérienne par phagocytose puis bactéricidie. Les PNN meurent dans les tissus en 1 à 3 jours. La moelle osseuse produit 50 milliards de PNN chaque jour. En cas de besoin accru en PNN il existe des compartiments de stockage ou de réserve, mobilisables en quelques minutes, puis, si nécessaire, la production médullaire peut augmenter, régulée par des cytokines (facteurs de croissance hématopoïétiques) et leurs récepteurs à la surface des progéniteurs et précurseurs [3].

1.2 Origine et devenir des polynucléaires neutrophiles

La granulopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui concourent à la formation des granulocytes. Chez l'Homme, elle s'effectue à partir de la naissance dans la moelle osseuse. Les PNN sont produits dans la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques pluripotentes qui se transforment en précurseurs myéloïdes. Ces précurseurs myéloïdes, se différencient en différents types cellulaires dont les polynucléaires neutrophiles, sous l'influence de différents facteurs de croissance comme le Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor (GM-CSF) et le Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF).

À partir du myéloblaste, une phase de prolifération conduisant à l'apparition de promyélocytes, de myélocytes et de métamyélocytes est suivie d'une phase de différenciation des métamyélocytes en polynucléaires immatures ou « band cells » puis matures caractérisés par leur noyau polylobé (**Fig. 2,3**). Le nombre de lobes augmente au cours de la vie du neutrophile, le pourcentage des neutrophiles possédant 1, 2, 3, 4 ou 5 lobes est exprimé par la formule d'ARNETH (**Tableau I**).

Tableau II. Formule d'ARNETH ^[4]

Nombre de lobes	2	3	4	5
Pourcentage de PNN	34	50	14	2

Au cours de la granulopoïèse apparaissent successivement les granulations qui seront décrites ci-dessous [5]. La granulopoïèse des neutrophiles représente 50-70 % de l'hématopoïèse médullaire. La moelle produit environ 50 milliards de PNN par jour chez un adulte dans des circonstances normales. À l'état stationnaire la durée de la granulopoïèse est d'une dizaine de jours mais elle peut diminuer si nécessaire. Dans différentes situations pathologiques, notamment en cas de pathologies infectieuses, un compartiment de réserve médullaire est rapidement mobilisable et la production peut augmenter sous l'influence de diverses cytokines.

Après sa maturation médullaire, le PNN quitte la moelle osseuse et passe dans la circulation sanguine. Chez l'adulte sain, le nombre des PNN circulants est de 1 800 à 7 000 par mm^3 .

Un nombre de PNN inférieur à $500/\text{mm}^3$ expose le sujet à un risque infectieux grave. La demi-vie des PNN dans le sang est brève (6 à 10 heures) ; ils sont distribués en 2 pools en équilibre dynamique un pool circulant et un pool marginé adhérant à la microcirculation de nombreux organes. Ils migrent ensuite dans les tissus au niveau des capillaires et des veinules post-capillaires. L'ensemble des fonctions physiologiques des PNN s'exerce donc dans les tissus où, en l'absence de stimulus inflammatoire, les PNN meurent spontanément par apoptose en moins de trois jours et sont phagocytés par les macrophages résidents, surtout dans la rate et la moelle osseuse, évitant ainsi la libération de leur contenu toxique. Lorsqu'il existe un foyer inflammatoire, différents stimuli sont libérés induisant une migration rapide et massive des PNN du sang circulant en direction du foyer inflammatoire où ces cellules vont exercer leur rôle puis mourir soit par nécrose soit par apoptose [2].

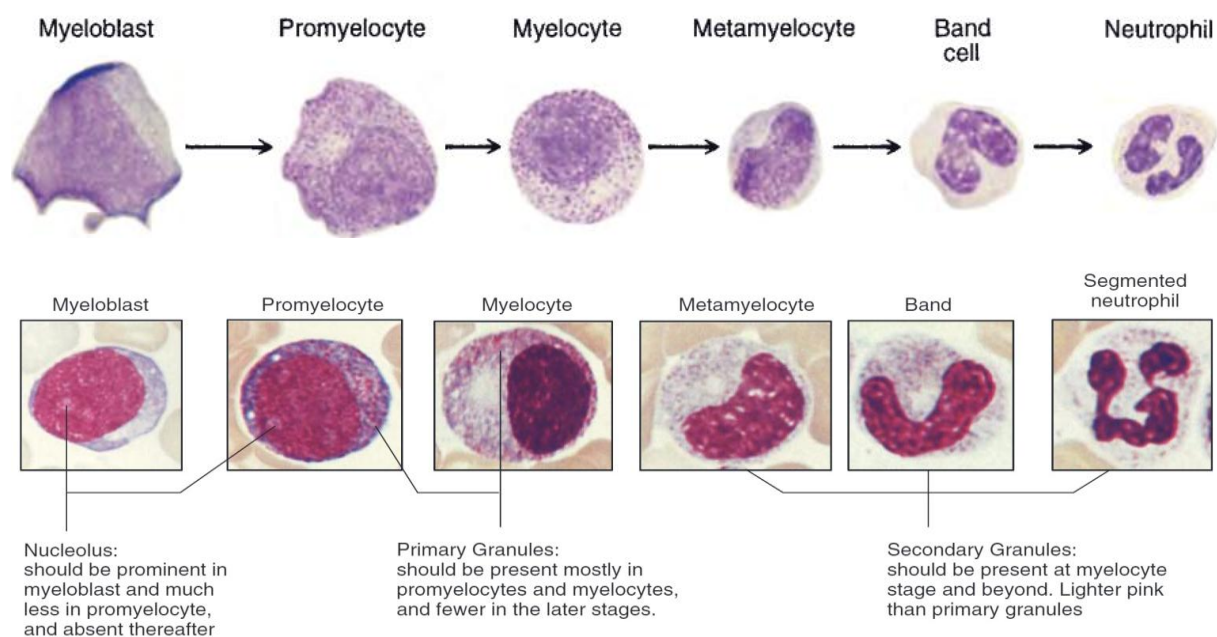


Figure 2: Granulopoïèse neutrophile. Les nucléoles sont proéminents dans les myéloblastes, beaucoup moins fréquents dans les promyélocytes et absents dans les formes plus matures. Les granules primaires sont présents dans le cytoplasme des promyélocytes et des myélocytes, et les granules secondaires prédominent au-delà du stade myélocytaire^[6]

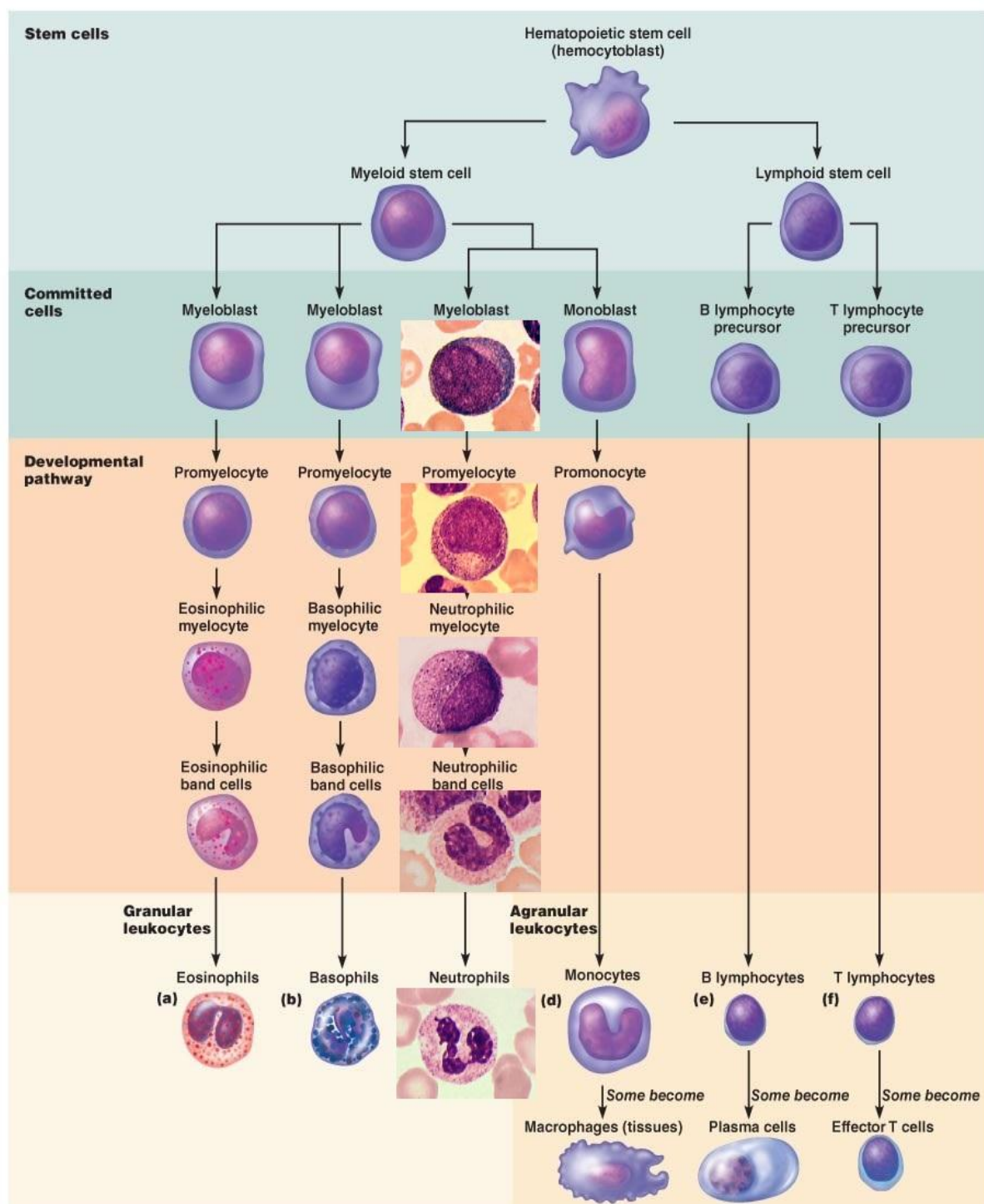


Figure 3: Étapes de la granulopoïèse et formation des leucocytes^[7]

1.3 Granulations des PNN

Une des particularités du PNN est d'être une cellule compartimentée. Nombre des molécules intervenant dans ses fonctions sont synthétisées et stockées dans les granulations apparaissant au cours de la granulopoïèse. Cet emballage se fait au fur et à mesure de la synthèse des molécules au cours de la granulopoïèse. Différentes études ont mis en évidence la complexité transcriptionnelle qui dirige la différenciation des PNN ainsi que le profil d'expression génétique des protéines granulaires. Les granulations sont définies par leur contenu en protéines et par le moment précis de la granulopoïèse où ces protéines sont synthétisées [8, 9].

On distingue schématiquement les granulations azurophiles ou primaires, qui apparaissent au stade promyélocytaire, les granulations spécifiques (secondaires) qui définissent le type du polynucléaire, ici le neutrophile, qui apparaissent à partir du stade de myélocyte, les granulations contenant de la gélatinase (tertiaires) qui apparaissent à partir du stade métamyélocyte et les vésicules sécrétoires qui apparaissent les plus tardivement. Cette classification est bien sûr à moduler par une certaine hétérogénéité des granulations qui peuvent être subdivisées selon la présence ou l'absence d'autres protéines. Le contenu des granulations est résumé de façon non exhaustive dans le **Fig. 4** [10].

Dans ce système, des molécules sont donc stockées dans des compartiments séparés dans le PNN au repos (granulations, membranes, cytosol). Sous l'effet d'un stimulus dégranulant, une décompartimentalisation permet de déclencher rapidement des fonctions effectrices. La facilité à dégranuler varie selon la densité de certaines protéines de fusion à la surface des granulations. Ainsi la mobilisation des granulations concernera dans un ordre décroissant d'abord les vésicules sécrétoires, les granulations gélatinases, puis les granulations spécifiques et enfin les granulations azurophiles. La mobilisation des granulations contenant des molécules ancrées dans leur membrane induit une fusion entre cette membrane et la membrane plasmique augmentant ainsi leur expression à ce niveau. Ces phénomènes sont bien décrits pour le récepteur des N-formyl peptides, dont le prototype est le formyl-méthionyl-leucyl-phényalanine (fMLF) et pour la β 2-intégrine *cluster of differentiation* (CD)11b/CD18 intervenant dans la plupart des étapes fonctionnelles du PNN. La dégranulation permet aussi

le transfert du cytochrome b558 sous-unité catalytique de la NADPH oxydase, du pool granulaire vers la membrane plasmique ou phagosome. De plus, cette dégranulation permet une libération dans le phagosome et dans le milieu extracellulaire de molécules liées à la matrice des granulations et jouant un rôle dans les fonctions mêmes du PNN : molécules bactéricides, myéloperoxydase, enzymes protéolytiques, médiateurs de l'inflammation, cytokines pro et anti-inflammatoires intervenant dans la régulation des réponses immunitaires de l'hôte et dans les réparations tissulaires [11]. Une interaction entre différentes molécules provenant de différentes granulations déversées dans le phagosome peut donner naissance à des molécules actives à partir de précurseurs inactifs comme la « *human Cathelicidin Antimicrobial Protein* » (hCAP)-18 (pour 18 kDa) stockée dans les granulations spécifiques et clivée par l'élastase stockée dans les granulations azurophiles en LL37 (la partie C-terminale de 37 acides aminés), peptide antimicrobien actif contre les bactéries Gram négatif et Gram positif.

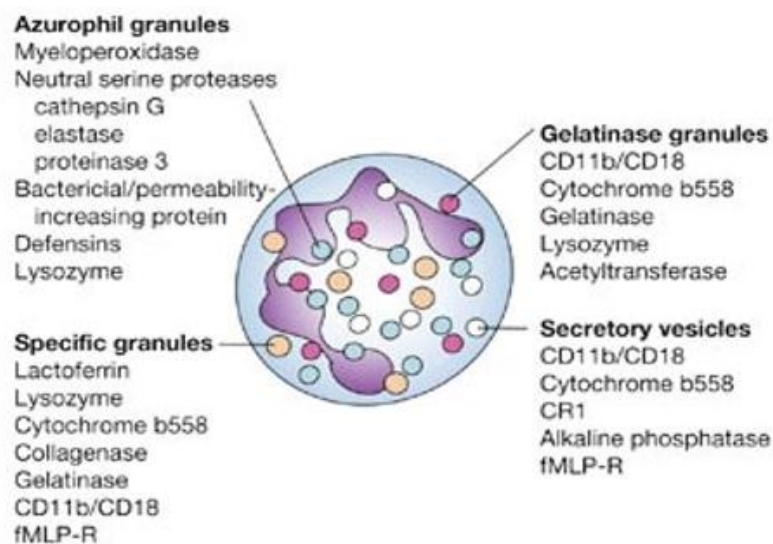


Figure 4: Résumé des granules de neutrophiles et de leur contenu^[10]

1.4 Migration tissulaire

Les PNN sont les premières cellules à migrer du sang circulant vers un foyer inflammatoire. Les PNN sont physiologiquement au repos dans le sang ; mais sous l'influence de différents stimuli provenant du foyer inflammatoire, les PNN adhèrent aux cellules endothéliales des capillaires ou des veinules postcapillaires, se glissent entre celles-ci (diapédèse), rampent entre les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses (péricytes), traversent la membrane basale pour se diriger de façon orientée vers leur cible au niveau tissulaire [12, 13].

Cette migration transendothéliale est extrêmement bien orchestrée par les médiateurs de l'inflammation et sous la dépendance de molécules d'adhérence exprimées d'une part par les PNN, d'autre part par les cellules endothéliales. La première étape de cette migration fait intervenir une adhérence aux cellules endothéliales, réversible, de faible affinité, par l'intermédiaire de molécules d'adhérence de la famille des sélectines (L-sélectine à la surface des PNN, E et P-sélectine à la surface des cellules endothéliales activées par des médiateurs provenant du foyer inflammatoire). Les sélectines interagissent avec les groupements Sialyl-Lewis^x présents sur de nombreuses molécules à la surface des deux partenaires cellulaires et avec des glycoprotéines jouant le rôle de contre-récepteurs tel « *P-selectin glycoprotein ligand-1* » (PSGL-1) présents sur de nombreuses sous populations de leucocytes. Sous l'influence du flux sanguin, les forces de cisaillement induisent un roulement des PNN à la surface de l'endothélium activé et les ralentissent au contact de l'endothélium. Les cellules endothéliales activées produisent dans un second temps des médiateurs notamment des facteurs chimioattractants activant les PNN. Cette activation induit la perte des L-sélectines par coupure protéolytique due à l'activation d'une métalloprotéase. Les médiateurs agissant par l'intermédiaire de récepteurs couplés aux protéines G comme certains chimioattractants induisent l'ouverture des β 2-intégrines dans leur forme activée et l'augmentation de leur expression membranaire, par dégranulation.

Une migration par transcytose à travers les cellules endothéliales est maintenant également acceptée (Fig. 5)[14]. Des résultats récents montrent que les PNN rampent entre cellules endothéliales et péricytes de façon dépendante des β 2-intégrines et d'*Intercellular Ad-*

hesion Molecules (ICAM-1) avant de passer à travers des brèches entre les péricytes, brèches qui s'élargissent sous l'influence de médiateurs de l'inflammation.

Les $\beta 2$ -intégrines activées se lient aux molécules d'adhérence ICAM exprimées à la surface des cellules endothéliales (**Fig. 6**). Cette modulation de l'expression des molécules d'adhérence à la surface des PNN produit une adhérence ferme (de forte affinité et non réversible) qui arrête le roulement et consolide l'ancrage du PNN à l'endothélium inflammatoire grâce au réarrangement du cytosquelette autour de la partie intracytosolique des $\beta 2$ -intégrines. Le résultat final de ces événements est l'ouverture des jonctions interendothéliales[12].

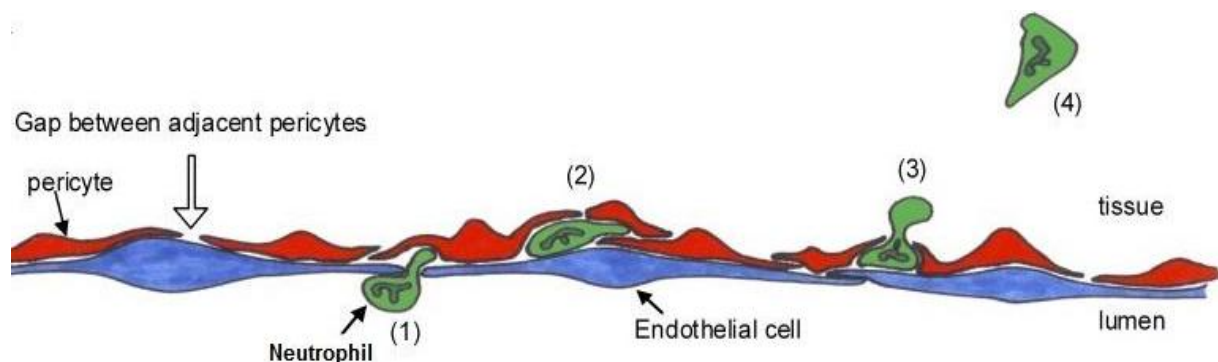


Figure 5: Transmigration des neutrophiles à travers les parois vénulaires. En utilisant le modèle 3D d'imagerie en temps réel plusieurs étapes distinctes ont été observées comme illustré sur le diagramme : **(1)** Migrations transendothéliale, **(2)** motilité entre l'endothélium et la gaine des péricytes (reptation abluminale). **(3)** La migration à travers les écarts entre les péricytes adjacents. **(4)** la migration interstitielle. Les images sont représentatives d'au moins six expériences distinctes^[15]

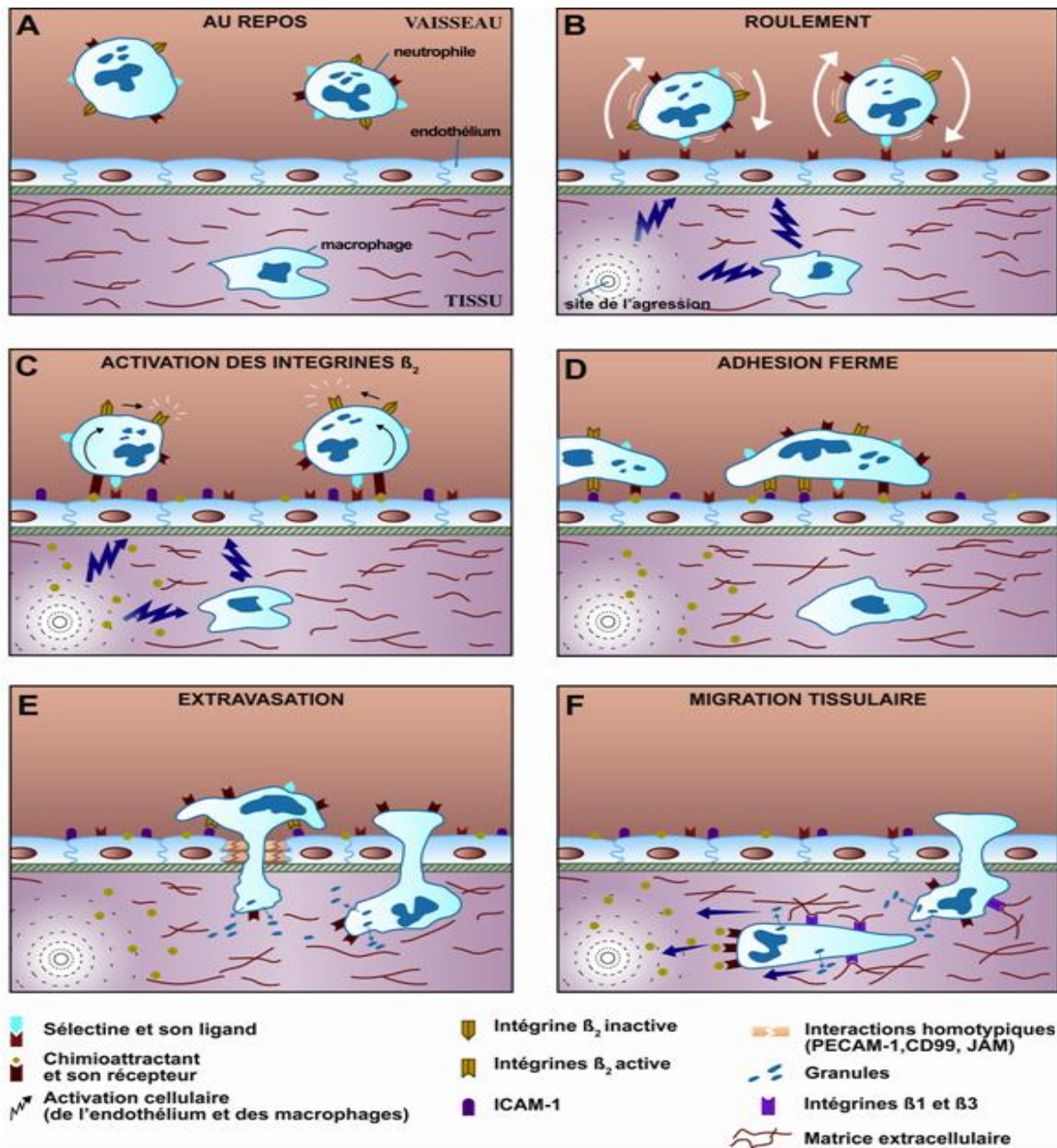


Figure 6: Les étapes de la migration des neutrophiles au site inflammatoire. (A). Au repos, les neutrophiles circulent librement dans le sang. (B). À la suite d'une agression, l'interaction entre les sélectines et leurs ligands amène les neutrophiles à rouler le long de l'endothélium. (C). Les chimioattractants libérés à la surface de l'endothélium activent les intégrines β_2 à la surface des neutrophiles. (D). Les intégrines β_2 activées interagissent avec ICAM-1, ceci amène les neutrophiles à adhérer fermement à l'endothélium. (E). Les neutrophiles migrent à travers les cellules endothéliales (via PECAM-1, CD99 et les JAMs) et traversent la membrane basale en libérant leurs granules. (F). Enfin, dans le tissu, les neutrophiles se dirigent vers le site de l'agression en réponse à un gradient de facteurs chimiotactiques tout en adhérant aux composants de la MEC (via les intégrines β_1 et β_3)^[16]

Une dégradation de la membrane basale par les métalloprotéases libérées à partir des granulations les plus facilement mobilisables facilite la migration vers le site inflammatoire [17]. La migration orientée (chimiotactisme) vers le site inflammatoire se fait sous l'influence de gradients de substances chimioattractantes provenant de la cible ou dont la production est induite par la cible. Les principales substances chimioattractantes sont : les N-formyl-peptides dérivés des protéines bactériennes tel le fMLF, le C5a, le leucotriène B4 (LTB4), le *Platelet Activating Factor* (PAF) et les chimiokines dont le prototype est l'interleukine-8 (IL-8) pour le PNN humain. Les facteurs chimioattractants se lient à des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G hétérotrimérique.

Les mécanismes du mouvement sont complexes, faisant intervenir les mouvements de calcium intracellulaire et de nombreuses voies de transduction aboutissant au déclenchement de la polymérisation/dépolymérisation des filaments d'actine et à la polarisation du PNN : le PNN se déforme, prenant une forme triangulaire en lançant en avant des pseudopodes et plaçant son noyau à l'arrière de la cellule ; il se déplace dans le sens du gradient de la substance chimioattractante. Une adhérence aux matrices extracellulaires correctement régulée est nécessaire au mouvement. Comme décrit ci-dessus, les étapes d'adhérence à l'endothélium et aux matrices extracellulaires sont nécessaires à une migration des PNN du sang vers le site infectieux où se situe l'agent pathogène.

Un déficit quantitatif ou fonctionnel de molécules critiques dans le bon déroulement de ces étapes telles les $\beta 2$ -intégrines exprimées par les PNN, les groupements glycosylés Sialyl Lewis^X exprimés à la surface des PNN et des cellules endothéliales sera responsable d'un déficit de défense de l'hôte contre l'agent pathogène défini comme « *Leukocyte Adhesion Deficiency* » ou LAD de type I et III concernant l'expression et l'activation des $\beta 2$ -intégrines et LAD II dû à un défaut d'expression des sucres fucosylés tel le Sialyl Lewis^X. Les explorations conduisant à la découverte de ces déficits font appel à la mesure de la migration orientée des PNN (chimiotactisme). Différentes méthodes existent dont la méthode de migration sous agarose consistant à placer les PNN dans un puits central. Deux puits opposés contiennent l'un le chimioattractant, l'autre un tampon contrôle. La mesure du déplacement du front de migration vers le chimioattractant est comparée à celle de la migration spontanée. Cette technique est simple et reproductible. La migration des PNN entre 2 compartiments séparés par un

filtre et contenant, l'un les PNN, l'autre le chimioattractant est également très utilisée (chambre de Boyden ou transwell). L'étude de l'adhérence à différentes surfaces et notamment à des cellules endothéliales peut également être réalisée. Les molécules déficitaires seront définitivement identifiées par cytométrie en flux grâce à des anticorps spécifiques marqués par des fluorochromes [18].

1.5 Reconnaissance et phagocytose

Arrivés au contact de l'agent pathogène, les PNN reconnaissent leur cible grâce aux *pattern recognition receptors* (PRR), qui vont se lier sur des motifs moléculaires conservés au cours de l'évolution des microorganismes : les *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) ou des molécules exprimées par des cellules « en danger » (damage associated molecular patterns DAMPs)[19]. L'activation des PRR engage de nombreuses voies de signalisation impliquées dans les fonctions effectrices des PNN. Les PRR incluent les *toll like receptors* (TLRs), les *nucleotide-binding oligomerization domain proteins* (NODs), les récepteurs des lectines comme les dectines et les récepteurs des acide désoxyribonucléique (ADN) et acide ribonucléique ARN intracellulaires. Ces récepteurs détectent de nombreux motifs microbiens, dérivés de bactéries ou de virus [15, 19]. À présent, 10 membres de la famille TLR ont été identifiés chez l'homme. Le PNN exprime tous les TLRs, excepté le TLR3 [20] et leur engagement active de multiples mécanismes aboutissant à : 1) l'amplification de la réponse inflammatoire, 2) la stimulation de la bactéricidie et 3) la régulation de la migration et de l'apoptose[15]. Chaque TLR reconnaît plus spécifiquement certains motifs microbiens ou dérivés de protéines endogènes altérées. Les TLR engagent des voies de signalisation impliquées dans les fonctions effectrices des PNN. Des déficits dans les voies de signalisation des TLR ont été décrits en 2003 et 2008 respectivement, pour les molécules *interleukin-1 receptor-associated kinase 4* (IRAK-4) *myeloid differentiation primary response 88* (MyD88). Ils sont responsables d'une prédisposition aux infections à pyogènes principalement *Streptococcus pneumoniae* et à un moindre degré *Staphylococcus aureus* mais sans infections fongiques. Ils sont dépistés par l'étude des réponses (production de FRO ou de cytokines) aux agonistes des TLR en comparaison à des agonistes empruntant des voies plus en aval (par ex lipopolysaccharide vs Tumor Necrosis Factor α). L'adhérence entre le PNN et sa cible est

facilitée par les opsonines, particulièrement les immunoglobulines d'isotype IgG1 et IgG3 et les protéines du complément dérivées du C3 (**Fig. 7**). Les immunoglobulines se fixent de façon spécifique par l'intermédiaire de leur site anticorps sur les épitopes de l'agent pathogène et par l'intermédiaire de leur fragment cristallisable (Fc) sur les récepteurs Fc γ des PNN. Le PNN exprime constitutivement deux récepteurs Fc γ de faible affinité le CD32a (Fc γ RIIa) et le CD16b (FcR γ IIIb), tandis que le récepteur de haute affinité le CD64 (Fc γ RI) est inductible par l'interféron- γ (IFN γ) ou le G-CSF (**Fig. 8**)[2].

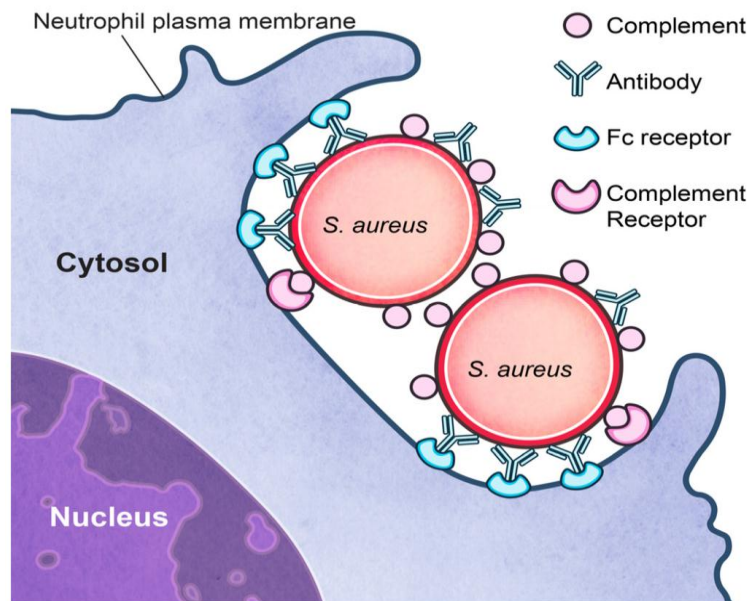


Figure 7: Phagocytose des microorganismes opsonisés. *S. aureus* opsonisé avec des composants du complément sérique et un anticorps spécifique sont liés par les récepteurs du complément et les récepteurs Fc sur la surface des neutrophiles. Cette liaison entraîne le processus de phagocytose^[21]

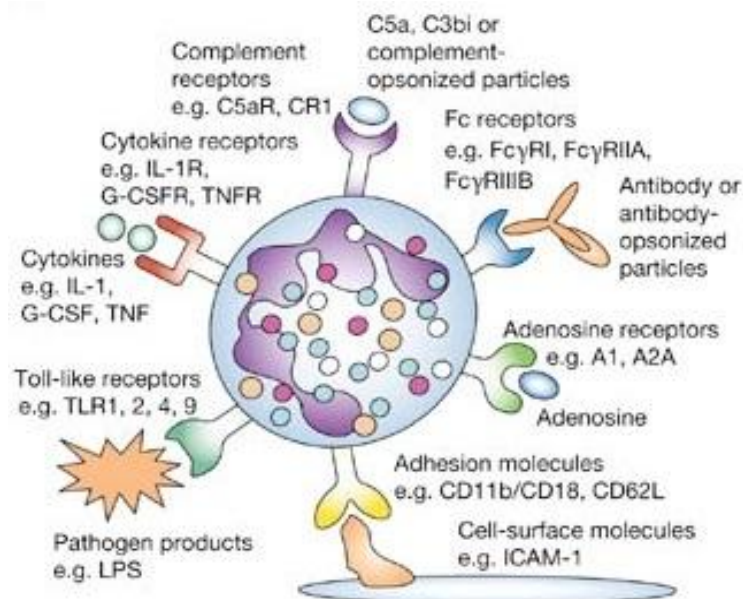


Figure 8: Les récepteurs de surface des neutrophiles. L'adhésion des neutrophiles et la migration dans les tissus enflammés sont facilitées par l'interaction entre les molécules d'adhésion exprimées à la surface des neutrophiles et des cellules endothéliales. (Abbreviations: G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; G-CSFR, granulocyte colony-stimulating factor receptor; ICAM-1, intracellular adhesion molecule 1; LPS, lipopolysaccharide; TLR, toll-like receptor; TNF, tumor necrosis factor; TNFR, tumor necrosis factor receptor)^[10]

Différentes réponses du PNN sont induites par l'engagement du CD32a : mobilisation de calcium intracellulaire, phosphorylation de protéines, production d'anions superoxyde, polymérisation de l'actine. La stimulation par l'Interferon gamma (IFN γ) ou le G-CSF induit une forte expression de CD64. Lors d'infections bactériennes, son expression est deux fois plus élevée que lors d'une infection virale. L'opsonisation par les immunoglobulines est particulièrement importante dans la défense contre les bactéries encapsulées. Les protéines qui proviennent de l'activation du complément par différentes voies, notamment le C3b et le C3bi, se déposent à la surface de l'agent pathogène et se lient aux récepteurs *Complement receptor* (CR1) (CD35), CR3 (CD11b/CD18) et CR4 (CD11c/CD18) du PNN. Ces récepteurs sont exprimés à la surface des PNN après dégranulation des vésicules sécrétoires (CR1 et CR3) et des granulations gélatinases/spécifiques (CR3). La reconnaissance et l'adhérence à la cible sont le plus souvent suivies d'une phagocytose de la particule lorsque sa taille le permet et que les signaux transductionnels engagent ce mécanisme. L'ingestion du pathogène se fait grâce à la formation du phagosome (vacuole qui contient la particule ingérée), qui débute par l'invagination de la membrane plasmique en contact étroit avec la particule à phagocyter, et se termine par la projection de celle-ci en pseudopodes qui englobent complètement la particule. Une fois formé, le phagosome rentre dans une phase de maturation qui conduit à la formation du phagolysosome après la fusion avec les diverses granulations décrites ci-dessus. Tous ces événements permettent une destruction optimale de l'agent pathogène dans un espace protégé, la vacuole de phagocytose (**Fig. 9**). L'étude de la phagocytose peut se faire microscopiquement en comptant le nombre de particules ou de bactéries plus ou moins opsonisées qui sont internalisées dans le PNN. Des techniques par cytométrie en flux à l'aide de sondes fluorogènes sensibles au pH intraphagolysosomale permettent de faire la différence entre bactéries réellement phagocytées et celles liées à la membrane cellulaire[2, 22, 23].

1.6 Mécanismes tueurs

L'englobement du micro-organisme en conjonction avec l'interaction au niveau membranaire de différentes molécules (N-formyl peptides dérivés des protéines bactériennes, endotoxines ou encore produits d'origine cellulaire tels que les cytokines) vont engager les PNN dans leurs fonctions effectrices dont la destruction de l'agent pathogène est un événement critique dans la défense de l'hôte. Deux grands types de mécanismes interviennent de façon coopérative : d'une part des mécanismes de dégranulation indépendants de l'oxygène conduisant au déversement de substances bactéricides dans le phagosome et d'autre part la production de FRO par activation d'un système enzymatique, la NADPH oxydase. Ces événements sont intriqués comme le montrent les exemples suivants : le déversement de la myéloperoxydase à partir des granulations azurophiles dans le phagosome intervient dans la transformation des FRO, la fusion des sous-unités du cytochrome b558 ancrées dans les membranes des granulations spécifiques avec celle du phagosome permet l'assemblage de la NADPH oxydase à ce niveau. Malgré la coopération de ces mécanismes, ils seront exposés séparément dans un but didactique[2].

1.6.1 Système bactéricide indépendant de l'oxygène

Les mécanismes de dégranulation interviennent en induisant, comme décrit ci-dessus, une augmentation de l'expression de certaines protéines à la surface du PNN ou leur recyclage, permettant l'amplification des mécanismes de réception des signaux de stimulation et en déversant dans le phagosome leur contenu granulaire :

- Des enzymes : lysozyme, hydrolases acides, glycosidases, protéases, etc. Contribuant à la dégradation des microorganismes. Le fonctionnement des hydrolases acides est favorisé par une diminution transitoire du pH après fusion de granulations contenant une pompe à protons avec la membrane du phagosome.
- Les protéines cationiques à activité microbicide [24] : les α -défensines « *human neutrophil peptide* » (HNP) 1-4 sont des petits peptides cycliques actifs contre les bactéries Gram négatif, Gram positif, des champignons et même des virus. Les défensines des PNN humains induisent la formation de canaux dans les membranes des micro-organismes perturbant leur

perméabilité membranaire [39]. Les défensines sont probablement un facteur primitif de défense retrouvé très tôt au cours de l'évolution animale. Les *bactericidal permeability increasing protein* (BPI) [40] ont une homologie avec les protéines décrites sous le nom de *lipopolysaccharide-binding proteins* (LBP) et sont très efficaces dans la défense contre les bactéries Gram négatif en altérant les propriétés des membranes bactériennes. Les serprocidines (sé-rines-protéases à activité microbicide) comme l'élastase, la protéinase 3, la cathepsine G participent également à la microbicidie intraphagosomale.

- Autres protéines à activité antimicrobiennes stockées dans les granulations spécifiques/gélatinases comme la lactoferrine, la *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), la cathelicidine hCAP18 clivée par l'élastase en LL37 active contre les bactéries Gram négatif et Gram positif jouent un rôle important et illustrent également une coopération entre le contenu des différents types de granulations [13].

1.6.2 Système NADPH-oxydase producteur des formes réactives de l'oxygène

Sous l'influence de divers stimuli, les PNN produisent très rapidement des formes toxiques de l'oxygène altérant la structure des protéines, des lipides et des acides nucléiques [41]. Cette production rapide et massive est appelée « **explosion oxydative** ». Comme décrit précédemment, ce système bactéricide agit en conjonction avec les substances à activité antimicrobienne et les protéases délivrées dans le phagosome.

Certains stimuli déclenchent une consommation d'oxygène et une production brutale de formes réactives de l'oxygène par les PNN. Ce phénomène a été défini sous le terme de 'explosion oxydative'. Cette voie métabolique est indépendante de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'oxygène consommé par les PNN est converti enzymatiquement en anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) par le transfert univalent de 2 électrons à partir du NADPH cellulaire provenant de la voie des hexoses monophosphates [42]. Cette réaction est catalysée par la NADPH oxydase.

L'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) est la source des autres FRO : le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyl OH hautement toxique [43]. Par ailleurs, la myéloperoxydase libérée à partir des granules azurophiles dans la vacuole catalyse la transformation de H_2O_2 en présence d'un halogène tel Cl^- en acide hypochloreux (HOCl), composé voisin de l'eau de

javel, hautement bactéricide. D'autres réactions entre ces différentes FRO et leur environnement donnent naissance à d'autres composés toxiques (singulet d'oxygène, chloramines...). Les lésions biochimiques créées par les FRO sont multiples, induisant des peroxydations lipidiques aboutissant à une désorganisation membranaire, une atteinte protéique avec fragmentation, agrégation, oxydation des groupements sulfhydryles, une atteinte des acides nucléiques avec cassure et mutation de l'ADN (**Fig. 10**)[44].

La production des FRO se fait sur la face interne de la membrane du phagosome au contact de l'agent pathogène phagocyté atteignant de hautes concentrations dans ce milieu clos qu'est le phagosome. Les FRO jouent un rôle majeur dans la microbicidie comme le démontre la survenue d'infections potentiellement létales chez des sujets atteints de granulomatose septique chronique « chronic granulomatous disease » (CGD). Les phagocytes de ces patients ne produisent pas de FRO en raison d'un déficit dans l'un des composants de la NADPH oxydase. Les FRO produites par la face externe de la membrane plasmique sont physiologiquement peu concentrées dans le milieu extracellulaire. Cependant, produites de façon excessive ou inappropriée dans le milieu extracellulaire elles peuvent participer à la survenue de lésions tissulaires au niveau du site inflammatoire [42,45,46]. La mesure de la production de FRO par les PNN se fait par différentes techniques telles la réduction du cytochrome C inhibable par la superoxyde dismutase (SOD) qui est le test de référence de la production extracellulaire de l'anion superoxyde, la réduction du nitrobleu de tétrazolium (NBT) qui précipite en bleu de formazan à l'intérieur de la cellule, l'émission de lumière par des sondes pénétrant ou non dans la cellule et oxydées par les FRO, l'oxydation de sondes fluorogènes intracellulaires dont l'émission de fluorescence sera mesurée par cytométrie en flux [25].

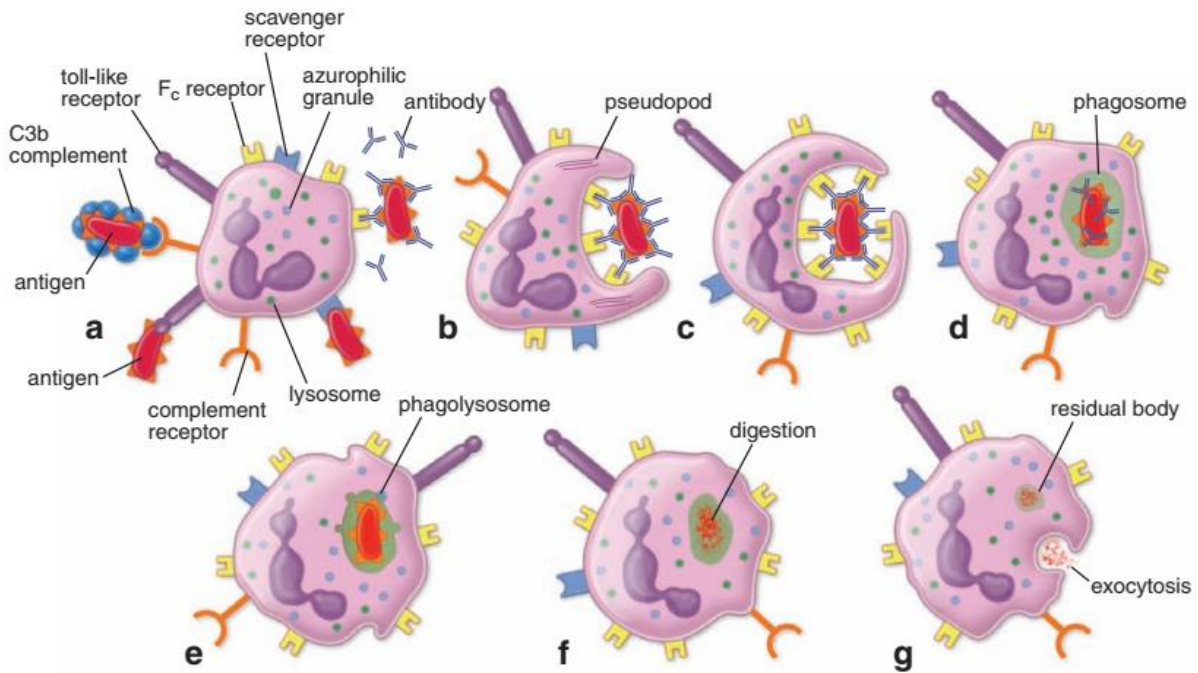


Figure 9: Étapes de la phagocytose neutrophiles. **a)** La phagocytose commence par la reconnaissance et la fixation du matériel (antigène), principalement par des récepteurs Fc qui interagissent avec la région Fc des anticorps liés à l'antigène. **b)** L'antigène est ensuite englouti par des pseudopodes du neutrophile. **c)** Quand les pseudopodes se réunissent et fusionnent, l'antigène est internalisé. **d)** Une fois le phagosome formé, la digestion est initiée par l'activation des oxydases membranaires du phagosome. **e)** Ensuite, les granules spécifiques et azurophiles fusionnent avec le phagosome et libèrent leur contenu, formant un phagolysosome. Cette fusion et libération de granules est appelée dégranulation. **f)** Le contenu enzymatique des granules est responsable de la destruction et de la digestion du microorganisme. L'ensemble du processus digestif se produit dans le phagolysosome, qui protège la cellule de l'auto-blessure. **g)** La matière digérée est exocytée dans l'espace extracellulaire ou stockée sous forme de corps résiduels dans le neutrophile^[25]

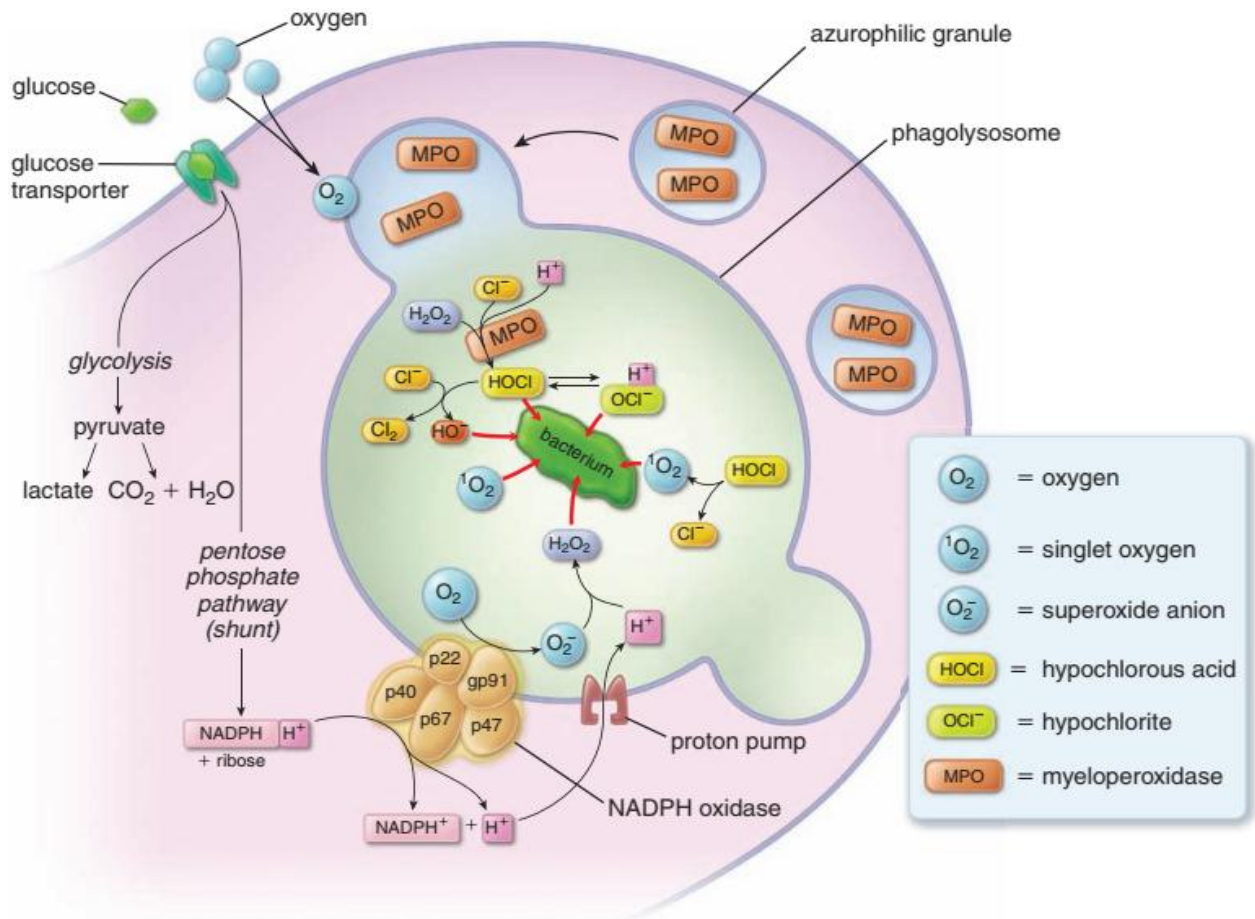


Figure 10: Le granulocyte neutrophile et les Formes Réactives de l'Oxygène (FRO). Ce schéma reprend l'ensemble des formes réactives de l'oxygène produites à partir de l'oxygène moléculaire ainsi que les enzymes mises en jeu par le granulocyte neutrophile. Toutes les molécules produites pendant l'explosion oxydative dans les neutrophiles (associées à des flèches rouges) sont très efficaces pour tuer les bactéries ingérées^[25]

1.6.3 Microbicidie médiée par des filets extracellulaires émis par les PNN

Récemment a été décrit un phénomène original de bactéricidie ou bactériostasie dépendant de l'émission de filets extracellulaires (Neutrophil Extracellular Traps ou NETs) par les PNN après désintégration de toutes ses structures membranaires et mort de la cellule. Ce phénomène est déclenché par l'activation des PNN par des facteurs solubles tels les endotoxines bactériennes, certaines cytokines et ne nécessitent pas l'englobement des bactéries dans la vacuole de phagocytose. Ce phénomène dépend de la production de FRO par la NADPH oxydase puisque ces filets n'apparaissent pas lors de l'inhibition de la NADPH oxydase ou chez les patients atteints de granulomatose septique chronique déficitaires dans la production de FRO ; de plus ils sont induits par l' H_2O_2 . Ces filets sont des filaments de chromatine dépliée formés d'ADN et d'histones et recouverts de nombreuses molécules à activité antimicrobienne issues des granulations des PNN (élastase, cathepsine G, lactoferrine, myéloperoxydase, gélatinase par exemple) [47]. Ces filets immobilisent les bactéries Gram positives et Gram négatives comme *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* mais aussi des champignons comme *Candida albicans* et maintiennent à leur contact une concentration élevée de protéines à activité antimicrobienne empêchant leur dissémination et favorisant leur destruction (Fig.11) [48,49]. Les événements moléculaires reliant la production de FRO à la formation de NETs sont mal connus à ce jour [50]. La formation de NETs augmenterait l'efficacité microbicide du PNN aussi bien spatiale que temporelle puisque le PNN pourrait ainsi agir sur des microorganismes présents dans son environnement mais non englobés et poursuivre sa lutte antimicrobienne en quelque sorte post-mortem.

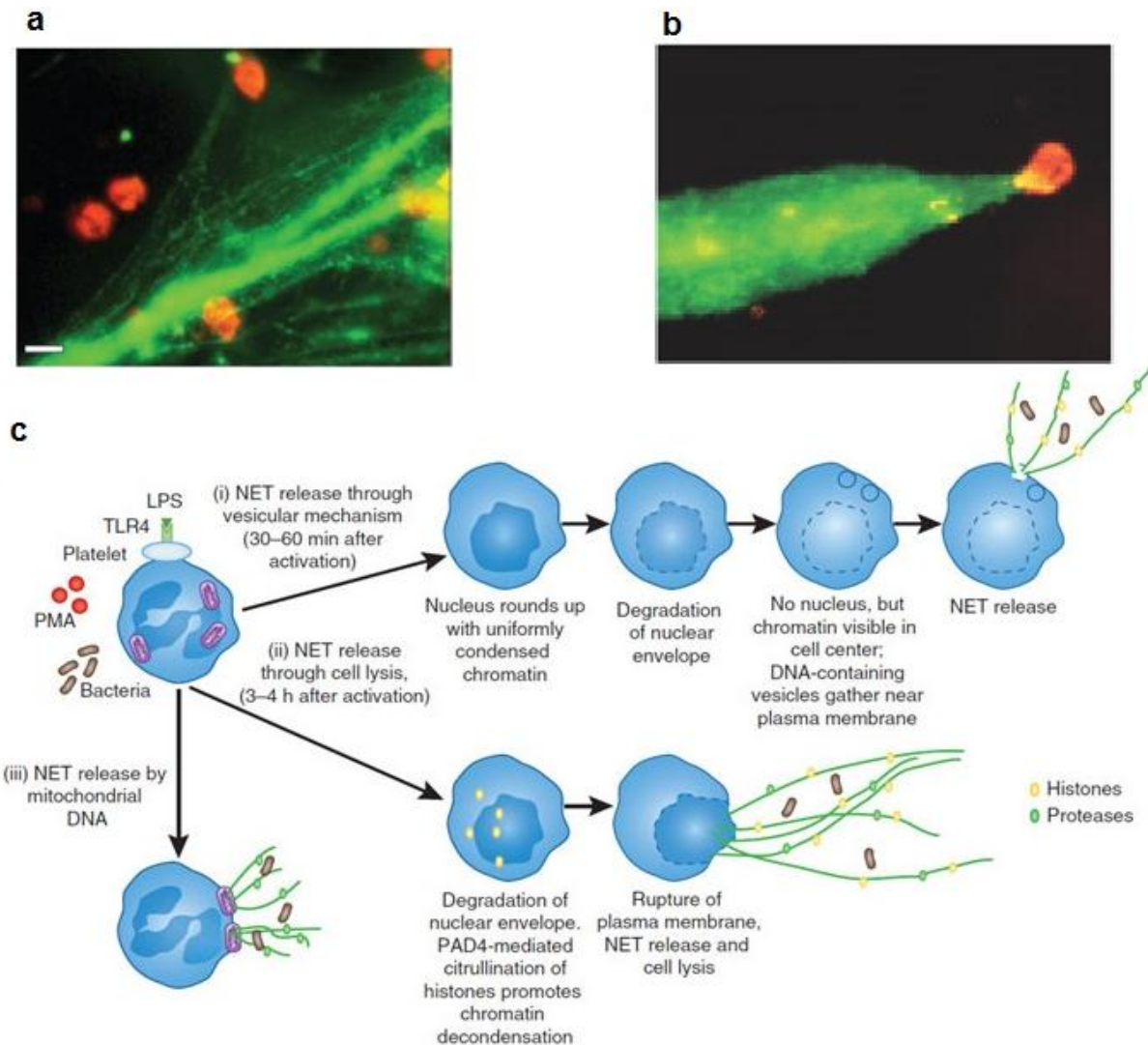


Figure 11: Formation of Neutrophil Extracellular Traps (NETs). **a,b**) Images of NET formation by neutrophils following interaction with lipopolysaccharide-activated platelets. NETs are visible by staining of extracellular DNA with SYTOX® Green Nucleic Acid Stain. **c**) Various mechanisms of NET release have been observed. **(i)** NETs can be released through a vesicular mechanism. Initially, the neutrophils become rounded with uniformly condensed chromatin and then undergo nuclear envelope breakdown. Within these cells, small vesicles containing DNA can be seen in the cytoplasm near the plasma membrane. The DNA-containing vesicles eventually fuse with the plasma membrane, and NETs are released to trap bacteria. **(ii)** NETs can also be released through cell lysis, and this typically takes longer than the vesicular-mediated mechanism. The nuclear envelope is degraded, and chromatin decondensation occurs because of PAD4-mediated citrullination of histones. **(iii)** NET release by mitochondria has also been observed, in one study, although the steps of this process remain poorly characterized^[26]

1.7 Polynucléaires neutrophiles et régulation du système immunitaire

On sait maintenant depuis plusieurs années que le PNN n'est pas uniquement une cellule tueuse mais joue un rôle important dans l'engagement et la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives [18,51]. Le PNN participe de par ses sécrétions à la régulation des fonctions de nombreux partenaires du système immunitaire et de ses propres fonctions ainsi qu'au remodelage tissulaire : ainsi les FRO produites dans le milieu extracellulaire modulent la signalisation intracellulaire [52], régulant les fonctions des cellules présentes au site inflammatoire comme par exemple leur apoptose [53], les réponses prolifératives lymphocytaires [54,55] et la production de cytokines pro-inflammatoires [56]. Par ailleurs, la libération d'enzymes protéolytiques régule l'environnement tissulaire, la conformation de certains médiateurs les activant ou les désactivant. Il faut insister sur le fait que les PNN produisent de nombreux médiateurs de l'inflammation (PAF, LTB₄, etc.) ainsi que des cytokines pro et anti-inflammatoires interagissant avec la plupart des cellules de l'immunité. Parmi les cytokines produites par le PNN, l'IL-8 est majoritaire. Sa production est responsable, en conjonction avec les autres chimioattractants produits par le PNN (LTB₄, PAF) d'un phénomène important d'amplification de la migration des PNN sur le lieu de l'inflammation.

Par ailleurs, le PNN produit selon les stimuli rencontrés des chimiokines pour différentes cellules immunitaires, en particulier monocytes, cellules dendritiques, *natural killer*, lymphocytes Th1 et Th17 régulant ainsi l'engagement des réponses immunitaires [18]. Une originalité du PNN est de pouvoir libérer rapidement par exocytose des médiateurs et cytokines dès son arrivée sur le site inflammatoire et de relayer dans un deuxième temps cette production par une synthèse de novo. Même si la production de cytokines par les PNN est inférieure à celle des monocytes, les PNN sont les premières cellules infiltrant massivement le foyer inflammatoire, suggérant que leur production de cytokines peut être déterminante à ce stade précoce de la réponse immunitaire innée [18,51].

De plus, les PNN interviennent dans les régulations des réponses immunitaires par une interaction directe avec les cellules immunitaires innées ou adaptatives (Fig. 12). Des études in vitro chez la souris et chez l'homme ont montré que ces interactions peuvent être bidirectionnelles. Concernant les effets des PNN sur les cellules dendritiques, les interactions entre

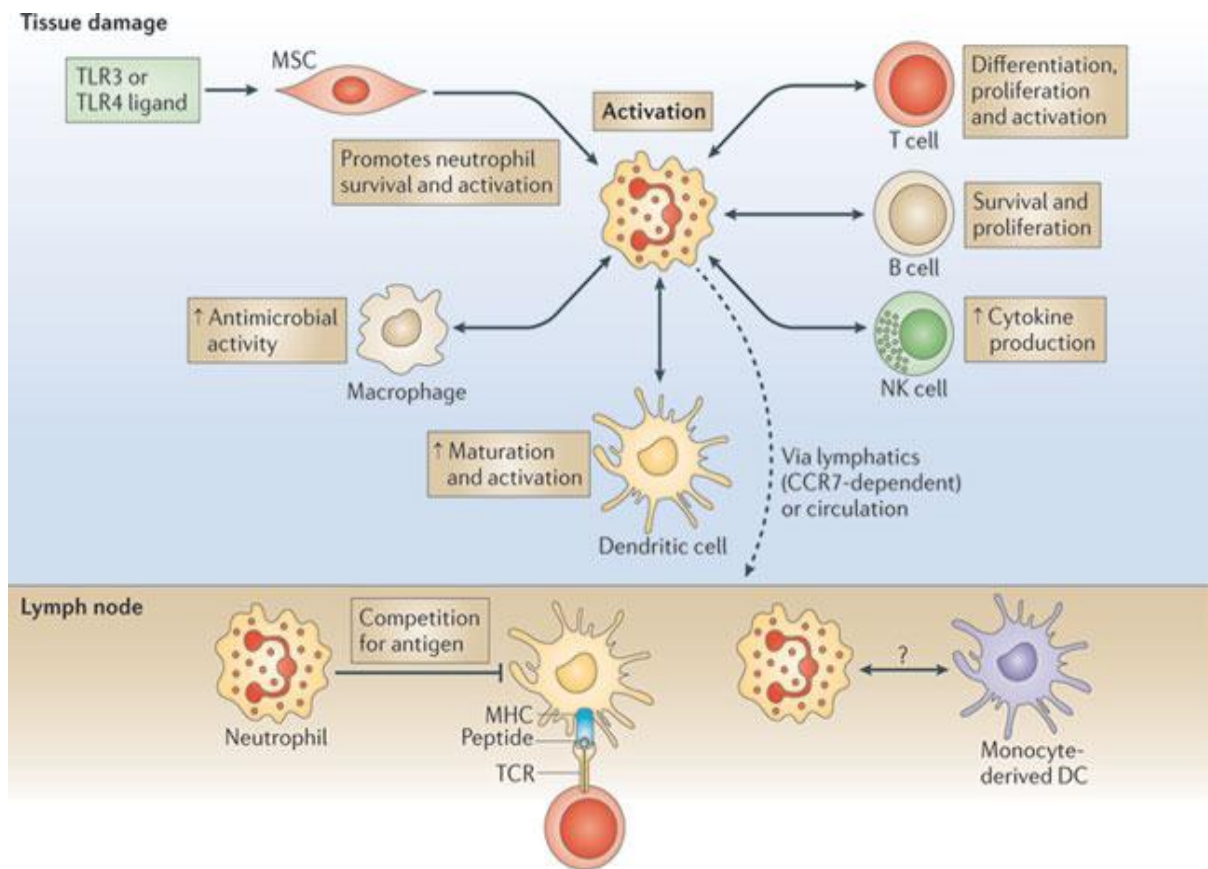
PNN et cellules dendritiques immatures grâce à leurs molécules d'adhérence (CD11b/CD18-DC-SIGN) [57] et une sécrétion de cytokines induisent la maturation des cellules dendritiques et modulent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4+. De plus, ils transmettent des dérivés de l'agent pathogène à la cellule dendritique [58]. Ces interactions peuvent avoir des effets différents selon les molécules impliquées. Par exemple, les interactions cellule/cellule médiées par des molécules d'adhérence, entraînent l'activation et la maturation des cellules dendritiques [57]. En revanche, les interactions médiées par des enzymes comme l'élastase du PNN vont diminuer l'activation et la capacité des cellules dendritiques à stimuler les lymphocytes T probablement en stimulant la production de TGFβ par les cellules dendritiques et en modifiant leurs capacités de phagocytose et de production de cytokines [59]. Les interactions entre les peptides antimicrobiens libérés par les PNN activés par les IgG, et les cellules dendritiques plasmacytoïdes participent à la réponse T autoréactive et au développement du diabète de type I [60].

Les PNN peuvent moduler la fonction des cellules *Natural killer* (NK) par différents mécanismes comme la production de FRO, la libération d'enzymes (élastase, lactoferrine) ou la production de cytokines. Ces molécules vont stimuler la prolifération, la production d'IFNγ et les effets cytotoxiques des NK. Il a aussi été démontré, en particulier dans la prolifération tumorale, que la libération, par dégranulation des PNN, d'autres enzymes comme l'arginase est impliquée dans la diminution de la prolifération des cellules NK et de leur production d'IFNγ, favorisant ainsi le développement de tumeurs et de métastases. De plus, l'interaction PNN/NK est réciproque et peut stimuler les fonctions du PNN (survie, production de FRO et de cytokines) via la production d'IFNγ et de GM-CSF par les cellules NK.

Les interactions PNN/ lymphocytes T sont également bidirectionnelles et entraînent une augmentation du recrutement mutuel de ces deux populations vers le foyer inflammatoire. La production de certaines cytokines par les lymphocytes T augmente la survie et l'activation des PNN. Réciproquement, le PNN peut effectuer une cross-présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD8, favorisant leur prolifération et leurs fonctions effectrices [61].

Après injection intradermique d'un antigène, le PNN le transporte vers les organes lymphoïdes pour le présenter aux lymphocytes T CD8. Cette dernière observation a permis de mettre au point de nouveaux modèles de vaccination transcutanée et intradermique qui sem-

blent plus efficaces que par voie intramusculaire [62].



Nature Reviews | Immunology

Figure 12: Interaction des neutrophiles avec les cellules immunitaires et non immunitaires dans les tissus et les ganglions lymphatiques enflammés. En présence de lésions tissulaires, les neutrophiles quittent la circulation et interagissent avec les cellules immunitaires résidentes et recrutées, y compris les cellules souches mésenchymateuses (CSM), les macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules NK et les lymphocytes B et T. La figure montre le résultat principal des effets que les CSM exercent sur les neutrophiles et l'interaction des neutrophiles avec d'autres types de cellules. Les neutrophiles peuvent également migrer vers les ganglions lymphatiques soit via les vaisseaux lymphatiques (de manière similaire aux cellules dendritiques de tissu), ou par l'intermédiaire de la circulation sanguine (de manière similaire aux monocytes). Dans les ganglions lymphatiques, les neutrophiles peuvent interagir avec les CD pour moduler la présentation de l'antigène ^[27]

1.8 Résolution de l'inflammation et apoptose des polynucléaires neutrophiles

Après l'élimination de l'agent pathogène, la réponse inflammatoire s'autolimité, et démarre en même temps le processus de réparation tissulaire (**Fig.13**). Cette phase de résolution est fondamentale pour la protection des tissus, l'établissement d'une mémoire immunitaire adéquate ainsi que pour le retour à un état d'homéostasie. Pour les PNN ceci implique la diminution de leur accumulation dans le site inflammatoire, la suppression de leur activation, la production de protéines anti-inflammatoires, l'induction de leur apoptose et leur élimination par les macrophages [64]. Les principaux facteurs déterminant l'arrêt de la migration et de l'activation des PNN au niveau du site inflammatoire sont :

- Le changement du profil d'expression des cytokines et de leurs antagonistes (IL-1/IL-1Ra, *Tumor Necrosis Factor Receptor/Tumor Necrosis Factor-Receptor* TNF/TNF-R soluble) ainsi que de la balance entre cytokines pro- et anti-inflammatoires (IL-10, IL-4 et IL-13) sécrétées par les cellules du foyer inflammatoire (macrophages, neutrophiles et cellules endothéliales) [18], La dégradation des facteurs chimioattractants et les phénomènes de désensibilisation des PNN vis-à-vis des chimiokines jouent également un rôle important

- Les dérivés lipidiques comme les lipoxines, les résolvines et les protectines, considérés comme des vrais agonistes de la résolution de l'inflammation [65]. Dans ce cadre, les PNN participent eux-mêmes à cette résolution réalisant un « switch » dans la synthèse des médiateurs lipidiques, une diminution de la synthèse de LTB₄ s'accompagnant d'une augmentation de la synthèse de lipoxine A₄ qui participe à l'arrêt du recrutement des PNN et les molécules qui régulent l'apoptose du PN.

Comme déjà mentionné, les PNN ont une demi-vie courte mourant spontanément par apoptose en quelques heures. En culture, leur demi-vie est d'environ 12-16 heures. Cette demi-vie courte pourrait être interprétée comme un mécanisme de contrôle strict du renouvellement et du nombre de PNN dans l'organisme. Une dérégulation de l'entrée en apoptose peut induire différents phénomènes pathologiques : une mort accélérée du PNN peut participer à différentes causes de neutropénie favorisant le risque infectieux alors qu'un retard de l'entrée en apoptose peut participer à la physiopathologie de différentes maladies inflammatoires et auto-immunes. On distingue une apoptose spontanée constitutive du PNN et une apoptose

induite par la phagocytose [67] qui sont régulées par l'environnement notamment cytokinique. Finalement, les PNN apoptotiques sont reconnus et phagocytés par les macrophages résidents [68]. La phagocytose des PNN apoptotiques fait basculer les macrophages vers un phénotype anti-inflammatoire favorisant encore la résolution de l'inflammation et la réparation tissulaire [69]. Une agression extrême des PNN peut conduire à une nécrose dite primaire avec une perte rapide et irréparable de l'intégrité de la membrane plasmique conduisant à la libération dans l'environnement des composants toxiques du PNN induisant des lésions tissulaires.

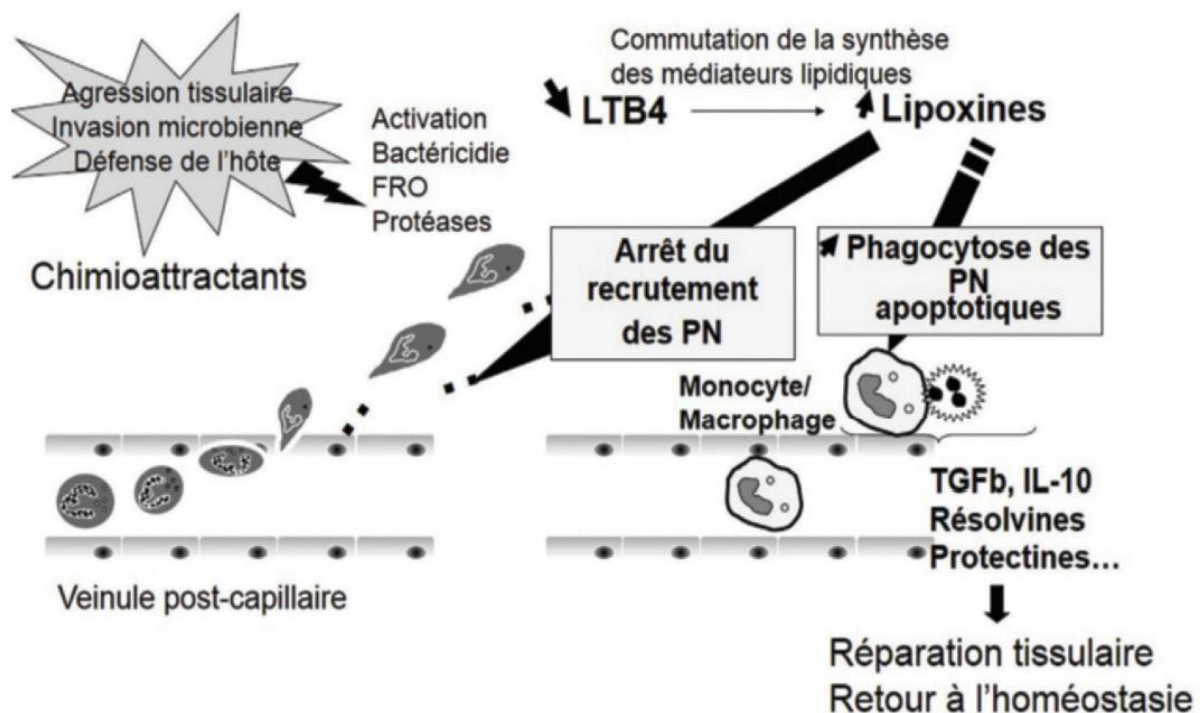


Figure 13: Résolution de l'inflammation et PNN. Les PNN participent eux-mêmes à la résolution de l'inflammation par la commutation de leur synthèse de médiateurs lipidiques : diminution de la synthèse de leucotriène B4 (LTB4) pro-inflammatoire associée à une augmentation de la synthèse des lipoxines qui freinent le recrutement des PN, favorisent le recrutement des monocytes qui mûrissent en macrophages phagocytent les PNN apoptotiques et produisent d'autres médiateurs anti-inflammatoires favorisant la réparation tissulaire^[28]

1.9 Rôle dans la surveillance anti-tumorale

Récemment, le PNN a été identifié comme une des cellules pouvant infiltrer les tumeurs et ayant un rôle dans la progression et la prolifération tumorale [70]. Ce rôle peut être anti- ou pro- tumoral en fonction des cytokines produites. Les données obtenues à partir de modèles animaux suggèrent que tout comme les macrophages, les neutrophiles sont capables d'exprimer des phénotypes différents en réponse à l'environnement cytokinique des tumeurs [71]. Le PNN peut intervenir dans l'élimination des tumeurs grâce à la production des FRO et à la libération d'enzymes protéolytiques comme l'élastase et peut aussi potentialiser les réponses T anti-tumorales par inhibition du Transforming growth factor- β (TGF- β) [71]. À l'opposé, la production par les PNN de FRO peut être à l'origine d'instabilités génomiques favorisant l'apparition et la progression des tumeurs [72]. La production de l'acide hypochloreux (HOCl) a été associée à l'apparition de mutations ponctuelles et à des altérations de l'ADN dans des lignées de tumeurs pulmonaires [73]. De plus, l'HOCl peut activer de nombreuses métalloprotéases (MMP-2, MMP-7, MMP-8 et MMP-9) et inactiver le « Tissue inhibitor of metalloprotease 1 » (TIMP-1), ce qui entraîne une augmentation de l'activité de la MMP-9 et favorise le détachement des cellules tumorales et leur migration vers la circulation facilitant ainsi le développement de métastases [74]. Enfin, la production par le PNN de facteurs de croissance comme le « vascular endothelial growth factor » (VEGF) peut également favoriser la progression tumorale [75].

D'autre part, des enzymes contenues dans les granulations peuvent aussi jouer un double rôle dans la progression tumorale. Comme noté plus haut, l'élastase peut participer à l'élimination des tumeurs mais sa participation dans la progression tumorale a été évoquée dans des modèles de cancer du poumon chez la souris et chez l'homme. L'élastase est capable de stimuler la prolifération tumorale en hydrolysant l'*insulin receptor substrate-1* (IRS-1) qui dans des conditions homéostatiques maintient un blocage de la voie PI3K/PDGFR (*phosphatidyl inositol 3-kinase/potent mitogen platelet-derived growth factor receptor*). La dégradation de l'IRS lève le blocage de cette voie et aboutit à une stimulation de la prolifération tumorale [76].

1.10 Rôle dans les réactions anaphylactiques

Des études récentes chez la souris ont suggéré l'implication des PNN dans les réactions allergiques, via leurs récepteurs Fc γ RIIA. En présence d'un allergène, ces récepteurs sont activés par des IgG spécifiques de l'allergène ce qui entraîne la libération de médiateurs anaphylactogéniques comme le facteur d'activation plaquettaire. La déplétion des PN, dans ce modèle, protège les souris contre le choc anaphylactique déclenché par l'injection de l'allergène [77].

2 Mécanismes physiopathologiques des neutropénies acquises

La neutropénie peut être classée selon qu'elle provient secondairement à des causes extrinsèques aux cellules myéloïdes de la moelle osseuse, ce qui est commun, comme un trouble acquis des cellules progénitrices myéloïdes, ce qui est moins fréquent ou comme un défaut intrinsèque découlant de la prolifération et de la maturation des cellules progénitrices myéloïdes dans la moelle osseuse, ce qui est rare [29]. Ainsi les mécanismes physiopathologiques des neutropénies sont classés en deux catégories selon leur localisation ; centraux ou périphériques. Les neutropénies d'origine centrale sont causées par une anomalie quantitative, qualitative ou cinétique de la granulopoïèse, alors que les neutropénies d'origine périphériques sont, le plus souvent, causées par une consommation ou une margination excessive des polynucléaires au niveau sanguin, dans ce cas la maturation des neutrophiles de la moelle osseuse est normale [30, 31].

2.1 Mécanismes centraux :

Les mécanismes physiopathologiques centraux sont expliqués par des causes génétiques, immunologique, toxiques ou carencielles

2.1.1 Origine génétique :

➤ Les mutations du gène ELANE, le gène de l'élastase neutrophile, sont la cause la plus fréquente de la Neutropénie Cyclique (*Cyclic Neutropenia* CN) et de la Neutropénie Congénitale Sévère (*Severe Congenital Neutropenia* SCN), le mode de transmission génétique est autosomique dominant, mais de nombreux cas sont en rapport avec des mutations novo et apparaissent donc comme sporadiques[32]. ELANE est exprimé uniquement dans les tissus myéloïdes, et donc les mutations n'affectent que les neutrophiles et les monocytes. En revanche, les mutations dans de nombreux autres gènes affectent à la fois les tissus hématopoïétiques et non hématopoïétiques et provoquent une grande diversité de manifestations congénitales[33]. L'élastase neutrophile mutante n'est pas traitée et conditionnée normalement dans les granules primaires des cellules et nuit à la survie des précurseurs myéloïdes par l'initiation

de l'apoptose[34]. La caractéristique essentielle est cytologique, marqué par un blocage isolé de lignée granulocytaire au stade de promyélocyte.

➤ Le syndrome de Kostmann, une SCN autosomique récessive, est maintenant attribuable à des mutations qui touchent le gène HAX1 (HCLS1 Associated Protein X-1), une protéine associée au substrat Lyn 1 et à la protéine liant l'actine F, la cortactin [35]. Les mutations dans ce gène provoquent un «arrêt de maturation» au stade des promyélocytes du développement des neutrophiles, très semblables à ceux observés chez les patients atteints de mutations dans ELANE, HAX1 code pour une protéine qui joue des fonctions critiques dans les mitochondries, la transduction du signal et le cytosquelette. Les mutations dans cette protéine entraînent une perte de protection contre l'apoptose des cellules myéloïdes[36-38]. Des descendants des familles décrites à l'origine par Kostmann ont été notés souffrir de troubles cognitifs. D'autres patients atteints de SCN avec mutations HAX1 présentent un retard léger de développement de l'épilepsie sévère. Ces observations ont mené à l'identification de 2 variantes humaines de HAX1 constituées par l'isoforme A et l'isoforme B. L'iso-forme B est caractérisée par un événement d'épissage éliminant une partie de l'exon 2 et est préférentiellement exprimé dans des cellules normales. Les mutations affectant uniquement l'isoforme A conduisent à un phénotype restreint à la neutropénie congénitale, tandis que les mutations affectant l'isoforme A et l'isoforme B sont associées au phénotype de la neutropénie congénitale et à divers degrés d'insuffisance neurologique[39].

Les neutropénies se produisant avec des phénotypes complexes ont été clarifiés par l'identification de défauts génétiques sous-jacents. Nous avons suggéré[40] que la classification résultante des syndromes soit catégorisée en ;

➤ Troubles du dysfonctionnement ribosomal :

Syndrome de Shwachman-Diamond et dyskératose congénitale.[41, 42]

➤ Troubles du métabolisme :

Dysgénésie réticulaire, syndrome de Barth, maladie de stockage du glycogène type 1b et syndrome de la sous-unité catalytique de la glucose-6-phosphatase.[43, 44]

➤ Troubles du transport vésiculeux :

Syndrome de Chediak-Higashi, syndrome de Cohen, syndrome de Griscelli type II, Syndrome de Hermansky-Pudlak de type II et déficience de p14).[45-49]

➤ Troubles de la fonction immunitaire :

Hypoplasie cartilage-cheveux, syndrome hyper-IgM, dysplasie immuno-osseuse de Shimke, syndrome de WHIM et syndrome de Wiskott-Aldrich).[30, 50-52]

Le spectre des troubles congénitaux de la neutropénie et leur diagnostic génétique sont décrits dans le **Tableau III** [29].

Tableau IV. Classification of congenital neutropenia disorders [55]

Disease (inheritance)	Main hematologic features	Other clinical features	Gene (chromosomal location)
Disorders of myelopoiesis			
Cyclic neutropenia (AD)	Periodic neutropenia	None	ELANE (19q13.3)
Severe congenital neutropenia (AD)	Neutropenia, MDS/AML	None	ELANE (19q13.3)
Severe congenital neutropenia (AD)	Neutropenia, MDS/AML	None	Gfi1 (1p22)
Severe congenital neutropenia (AD)	Neutropenia	None	G-CSFR (16p35.34.3)
Severe congenital neutropenia (AR) or Kostmann disease	Neutropenia MDS/AML	Neurologic impairment	HAX1 (1q21.3)
Disorders of ribosomal and telomere dysfunction			
Shwachman-Diamond (AR)	Neutropenia Aplastic anemia MDS/AML	Exocrine pancreas deficiency, metaphyseal dysostosis	SBDS (7q11.22)
Dyskeratosis congenita (XLR)	Pancytopenia	Abnormal skin pigmentation, nail dystrophy, oral leukoplakia epiphora, pulmonary fibrosis, short stature, hair loss, developmental delay, squamous cell carcinoma of head and neck	DKC1 (Xq28) TERT (3q26)* TERT (5p33)* TINF2 (14q11.2) NOP10 (15q14-q15) NHP2 (5q35.3) TCAB1 (17q13.1)
Dyskeratosis congenita (AD)	MDS/AML		
Dyskeratosis congenita (AR)			
Disorders of metabolism			
Reticular dysgenesis (AR)	Neutropenia Lymphopenia	Sensorineural hearing loss	AK2 (1p31-p34)
Barth syndrome (XLR)	Neutropenia	Cardiomyopathy	TAZ1 (Xq28)
Glycogen storage disease type 1b (AR)	Neutropenia	Hypoglycemia hyperlipidemia, hyperuricemia, growth retardation osteopenia, renal hypertrophy	G6PT1 (11q23)
Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3 (AR)	Neutropenia Thrombocytopenia	Cardiac abnormality, prominent superficial venous pattern, hepatosplenomegaly, cryptorchidism, microcephaly	G6PC3 (17q21)
Pearson syndrome (mitochondrial)	Neutropenia Pancytopenia Ringed sideroblasts	Vacuolization of erythroid and myeloid precursors	Mitochondrial DNA deletion
Disorders of vesicular transport			
Chediak-Higashi syndrome (AR)	Neutropenia Platelet and NK cell dysfunction	Pigmentary dilution affecting hair, skin and ocular fundus, risk for hemophagocytic syndrome	LYST/CHS (1q42.1-q42.2)
Cohen syndrome (AR)	Neutropenia	Developmental delay, facial dysmorphism, retinitis pigmentosa	COH1 (8q22-q23)
Griscelli syndrome type II (AR)	Pancytopenia	Pigmentary dilution of the skin and hair	RAB27A (15q14.1)
Hermansky-Pudlak type II (AR)	Neutropenia	Oculocutaneous albinism	AP3B1 (5q14.1)
p14 deficiency (AR)	Neutropenia Decreased B and T lymphocytes Hypogammaglobulinemia	Short stature, hypopigmentation	MAP3IP1 (1q21)
Disorders of immune function			
Cartilage-hair hypoplasia (AR)	Neutropenia Lymphopenia Macrocytic anemia	Short-limbed dwarfism, fine hair, immunodeficiency, increased risk of malignancy	RMRP (9p21-p12)
Hyper-IgM syndrome (XLR)	Neutropenia	Defective humoral immunity	CD4OLG (Xq26)
Schminke immuno-osseous dysplasia (AR)	Neutropenia Pancytopenia Lymphopenia	Spondyloepiphyseal dysplasia, nephrotic syndrome, defective cellular immunity	SMARCAL1 (2q34-36)
WHIM syndrome (AD)	Neutropenia Lymphopenia Neutrophil hyperplasia in the BM Neutrophil nuclear hypersegmentation with thin filaments connecting pyknotic-appearing lobes	Warts, hypogammaglobulinemia Infections, myelokathexis	CXCR4 (2q21)
Wiskott-Aldrich syndrome (XLR)	Neutropenia Lymphopenia Monocytopenia	Increased risk for acute myeloid leukemia, diminished cellular immune function	WAS (Xp11.22-Xp11.3)

2.1.2 Origine carentielle :

Les carences en vitamine B12 et /ou en folates entraînent un ralentissement des mitoses des précurseurs myéloïdes (les érythroblastes, les cellules de la lignée granuleuse et les mégacaryocytes) au niveau de la phase S (de la synthèse d'ADN) et la phase G2 (ADN tétraploïde 4N) du cycle cellulaire. Ce ralentissement est dû à une diminution de la synthèse du thymidylate et de ce fait de l'ADN. Les cellules immatures ont alors une grande probabilité d'être phagocytées et détruites par les macrophages médullaires, ce qui entraîne une myélopoïèse inefficace. La neutropénie carentielle résulte des troubles intenses de la synthèse d'ADN au cours desquels il y a un avortement intramédullaire de la lignée granuleuse (leucopénie).

Les pancytopenies carentielles sont caractérisées par la présence d'un mégaloblastose médullaire, des cellules granuleuses et des mégacaryocytes géants. Cela est expliqué par le fait que le noyau et la division cellulaire sont affectés alors que le cytoplasme et la maturation cellulaire sont peu touchés, il s'agit d'un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique[53].

Enfin, la carence en cuivre, qui s'observe au cours d'une nutrition parentérale prolongée ou d'une diarrhée chronique, est responsable de neutropénie. En expérimentation animale, cette carence entraîne une neutropénie profonde avec un blocage de maturation médullaire de la granulopoïèse très profond[32, 54].

2.1.3 Origine médicamenteuse ou toxique :

Deux mécanismes principaux sont en cause pour les médicaments : un mécanisme toxique et un mécanisme immunologique.

➤ Toxicité directe pour les précurseurs myéloïdes :

Cela se manifeste par des médicaments comme les antibiotiques bêta-lactaminiques [55], la carbamazépine [56] et l'acide valproïque [57]. À des concentrations élevées, ces médicaments induisent l'inhibition des progéniteurs de granulocytes et macrophages (Colony Forming Unit Granulo-Monocyte CFU-GM) dans tous les échantillons de moelle osseuse, mais produisent des résultats variables à de faibles concentrations.

➤ L'inhibition dose-dépendant de la granulopoïèse :

C'est le cas pour certains médicaments notamment les cytostatiques à l'exception de l'asperginase ainsi que d'autres molécules (quinine, zidovudine, ganciclovir, penicillamine) dont la toxicité est dose dépendante. Chaque médicament a son propre mécanisme de toxicité, ils agissent par inhibition ou destruction des précurseurs des cellules myéloïdes [58, 59]. Une cytotoxicité directe réversible de la ticlopidine pour les cellules souches progénitrices hématopoïétiques pluripotentes ou bipotentes a été notée[60].

➤ Inhibition immuno-allergique :

L'inhibition de la granulopoïèse peut être provoquée par une réponse humorale ou cellulaire causée par un mécanisme immuno-allergique[61].

2.2 Mécanismes périphériques :

Les mécanismes physiopathologiques périphériques sont causés par destruction immunologique des polynucléaires neutrophiles dans le sang, consommation non compensée par la production médullaire ou par phénomène de marginalisation excessive.

2.2.1 Causes immunologiques :

Ce mécanisme est causé par des anticorps anti-neutrophiles dirigés contre des antigènes spécifiques des neutrophiles qui facilitent la phagocytose des neutrophiles opsonisées par les macrophages spléniques qui altèrent de manière sélective les neutrophiles. D'autres mécanismes immunitaires, tels que les complexes anti-antigènes et les mécanismes à médiation cellulaire associés aux lymphocytes NK, jouent également un rôle dans ce processus. Les anticorps anti-neutrophiles influencent non seulement le nombre, mais aussi la fonction des neutrophiles, y compris l'adhésion, l'aggrégation, la chimiotaxie, la phagocytose et l'activation métabolique [62].

2.2.2 Causes infectieuses :

De nombreux types d'agents infectieux, y compris bactériens et parasitaires, peuvent provoquer une neutropénie, mais l'étiologie infectieuse la plus fréquente est virale. La neutropénie virale est généralement d'apparition précoce mais de durée brève, bien que l'effet sur les

neutrophiles circulants peut-être léger à sévère. Les infections peuvent produire de la neutropénie par divers mécanismes, y compris les autoanticorps, l'infiltration directe de cellules hématopoïétiques ou la suppression directe des précurseurs de moelle par des toxines élaborées par l'agent infectieux. Certaines infections provoquent une vascularite et une neutropénie secondaire, tandis que d'autres provoquent une splénomégalie et peuvent entraîner une séquestration accrue des neutrophiles et une diminution de la production [62]. D'autres infections virales (type CMV, Hépatite C virus HVC, Hépatite B virus HVB...) peuvent marginaliser jusqu'à 80% des PNN.

2.2.3 Autres causes

Plusieurs pathologies provoquent une neutropénie, on cite comme exemple des hémopathies acquises et des cancers (les leucémies aiguës, les métastases, l'aplasie médullaire, les myélodysplasies, etc.), des endocrinopathies (l'hyperthyroïdie, hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne, le panhypopituitarisme)[32, 63]. La splénomégalie résultante d'une maladie splénique intrinsèque, d'une hypertension portale ou de causes systémiques d'hyperplasie splénique (inflammation ou néoplasie) peut conduire aussi à une neutropénie[64]. La neutropénie peut être due à une situation physiologique particulière, c'est le cas des neutropénies néonatales[65].

L'impact de la race sur le nombre des PNN circulants a été démontré[6, 64], certains auteurs ont suggéré que la neutropénie ethnique peut provenir d'une possible diminution dans la réserve des neutrophiles de la moelle osseuse tandis que d'autres indiquent un défaut de libération des neutrophiles matures de la moelle osseuse à la circulation périphérique[66].

3 Épidémiologie des neutropénies acquises

Peu de travaux antérieurs ont cherché à évaluer la fréquence des neutropénies acquises en population générale. La comparaison de la prévalence des neutropénies acquises entre les différentes études est difficile du fait de la variation des définitions de la neutropénie d'une étude à l'autre.

3.1 Épidémiologie des neutropénies acquises chez l'adulte

Dans une étude réalisée au Danemark [67], une neutropénie a été observée chez environ 1% de la population étudiée (n=373 820). Parmi les patients neutropéniques 94% avaient une neutropénie aiguë (dont 2635 cas de neutropénie légère, 515 cas de neutropénie modérée et 109 cas de neutropénie sévère) et 6% avaient une neutropénie chronique (dont 136 cas de neutropénie légère, 43 cas de neutropénie modérée et 5 cas de neutropénie sévère). L'âge médian était de 48,7 ans, et le ratio homme/femme était de 0,70. La neutropénie était particulièrement associée aux infections virales, aux leucémies aiguës et aux syndromes myélodysplasiques (SMD). Il existe une relation dose-dépendante claire entre les groupes de neutropénie aiguë et la gravité de la maladie virale, ainsi le risque des infections virales augment avec la diminution de nombre des neutrophiles dans le sang, Les estimations de risque relatif pour la neutropénie aiguë correspondent à une augmentation du risque absolu de 0,8% chez les individus ayant des valeurs normales des neutrophiles à 1,9-5,2% chez des sujets neutropéniques. Il n'y avait pas de différence entre les sexes dans cet effet. Lors de l'évaluation des infections virales prédominantes, nous avons constaté que les hépatites et le Virus Immunodéficience humaine (VIH) représentaient la majorité des cas chez les patients neutropéniques. Bien que la distribution de diverses infections virales ait différé entre les deux groupes (normale et neutropénie, $P = 0,005$), seule la distribution du VIH était considérablement plus élevée chez les individus neutropéniques (16,0% vs 7,9%). En omettant le VIH des analyses, aucune différence n'a été observée entre les groupes (normale et neutropénie, $P = 0,09$). En outre, les distributions de infections par cytomégalo virus (CMV et de mononucléose infectieuse étaient plus élevées chez les individus neutropéniques (4,8% contre 2,8% et 10,6% contre 8,1%, respectivement). Les patients atteints de neutropénie aiguë

ont montré une augmentation plus rapide de l'apparition de troubles hématologiques malins que les patients atteints de neutropénie chronique. Les leucémies aiguës (leucémies aiguës myéloblastiques et leucémies aiguës lymphoblastiques) et les syndromes myélodysplasiques semblent se produire plus souvent chez les individus neutropéniques que chez les individus normaux.

Dans une étude américaine [68] , la prévalence pondérée était de 1,2%, ce qui représentait environ 3,1 millions de personnes aux États-Unis. La neutropénie était présente chez 4,5% des Afro-américains, 0,79% des Américains blancs et 0,38% des Mexicains-américains. Les hommes étaient plus susceptibles d'avoir une neutropénie. La prévalence de la neutropénie était plus élevée chez les enfants de moins de 5 ans, elle était généralement plus faible pendant l'enfance et a atteint le niveau de l'adulte à partir de 15 à 17 ans chez les femmes et à partir de 18 à 24 ans chez les hommes. La prévalence de la neutropénie n'a montré aucune tendance dans les groupes d'âge de 25 à 64 ans. Pour chaque catégorie d'âge et de sexe, les Afro-américains étaient plus susceptibles que les Américains blancs d'avoir une neutropénie ; Dans la plupart des catégories d'âge et de sexe, la neutropénie était moins fréquente parmi les participants Mexicains-américains que parmi les Américains blancs (**Tableau III**). Le tabagisme a été associé à des taux de leucocytes et de neutrophiles plus élevés, mais a eu un effet plus faible sur les Afro-américains et les Mexicains-américains que parmi les Américains blancs.

Tableau V. Prevalence of Neutrophil count less than 1500 cells/mm³ [68]

Variable	Prevalence, %
Ethnicity	
White	0,79
Black	4,47
Mexican-American	0,38
Sex	
Female	0,97
Male	1,50
Age	
1-2 y	7,24
3-5 y	3,70
6-8 y	2,25
9-11 y	2,73
12-14 y	2,21
15-17 y	1,51
18-24 y	0,66
25-74 y	0,72
>= 75 y	0,50

La prévalence de neutropénie bénigne dans différents groupes ethniques a fait l'objectif d'une étude Sud-Africaine qui a résumé les résultats de plusieurs enquêtes épidémiologiques sur ce sujet [69]. Le **Tableau IV** comprend des rapports de personnes d'ascendance africaine, Arabes et les juifs éthiopiens et yéménites, chez qui les comptes de neutrophiles sont faibles.

Tableau VI. Prevalence of benign neutropenia by ethnic populations ^[69]

Ethnic group	Country of origin	Prevalence (%)	Reference
Afro-americans	USA	4,5	[68]
Afro-americans	USA	10,5	[70]
White-Americans	USA	0,8	[68]
White-Americans	USA	0	[70]
African Blacks	Uganda	>30	[71]
Arabs	Saudi Arabia	10,7	[72]
European Americans	UK	0,8	[68]
European Whites	UK	0	[70]
Yemenite Jews	État colonial d'Israël	11,8	[73]
Black Ethiopian Jews	État colonial d'Israël	15,4	[73]
Dominicans	Dominican Republic	0	[70]
Haitians	Haiti	8,2	[70]
Jamaicans	Jamaica	2,7	[70]

Text in **bold** indicates there was more than one study reported for the ethnic group.

Dans une étude grecque sur la prévalence de la neutropénie idiopathique chronique chez les adultes (NICA) chez une population apparemment en bonne santé vivant dans l'île de Crète [74], il y avait 64 sujets parmi 778 (8,23%) qui remplissaient les critères de diagnostic de NICA appliqués dans cette étude (Nombre de PNN $<2500/\text{mm}^3$ = Neutropénie), 1.41% des sujets avaient un nombre de PNN compris entre 600 – 1700/ mm^3 , aucun cas de NICA avec une neutropénie sévère (neutrophiles inférieurs à 600 / mm^3) n'a été trouvé. Elle était plus fréquente chez les femmes, avec un ratio femmes / hommes d'environ 3:2. Environ les deux tiers des cas apparaissent chez les patients âgés de 30 à 59 ans. Une thrombocytopénie concomitante a été observée chez trois des 64 sujets avec NICA. Les sujets neutropéniques avaient une rhinite chronique 3,4 fois plus fréquemment que les non-neutropéniques. Aucune influence de l'occupation, l'utilisation d'insecticides et de pesticides, le contact avec des produits chimiques industriels ou l'administration de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sur le développement du NICA n'a été documentée.

3.2 Épidémiologie des neutropénies acquises chez l'enfant

On ce qui concerne les neutropénies acquises chez les enfants, on a exploité les données d'une étude marocaine et trois études étrangères.

Une étude rétrospective réalisée au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant la période allant de janvier 2009 à août 2010. L'incidence hospitalière globale était de 5.6%. Elle a relevé une nette prédominance masculine (62% des cas), l'âge de survenue variait entre 1 mois et 17 ans, avec un maximum de cas observés chez les moins de 5 ans (42%). Un antécédent de prise médicamenteuse a été retrouvé chez 22% des cas essentiellement sous forme de chimiothérapie cytotoxique. Le motif principal d'hospitalisation était représenté par la fièvre (73.6% des cas). La neutropénie était essentiellement d'origine infectieuse notamment dans le cadre d'une leishmaniose viscérale infantile avec un pourcentage de 40%. La 2ème principale étiologie retrouvée était la neutropénie post-chimiothérapie avec 22% des cas, suivie des hémopathies malignes avec un pourcentage de 11.5% des cas essentiellement sous forme de leucémie aigüe lymphoïde (Fig. 14) [75].

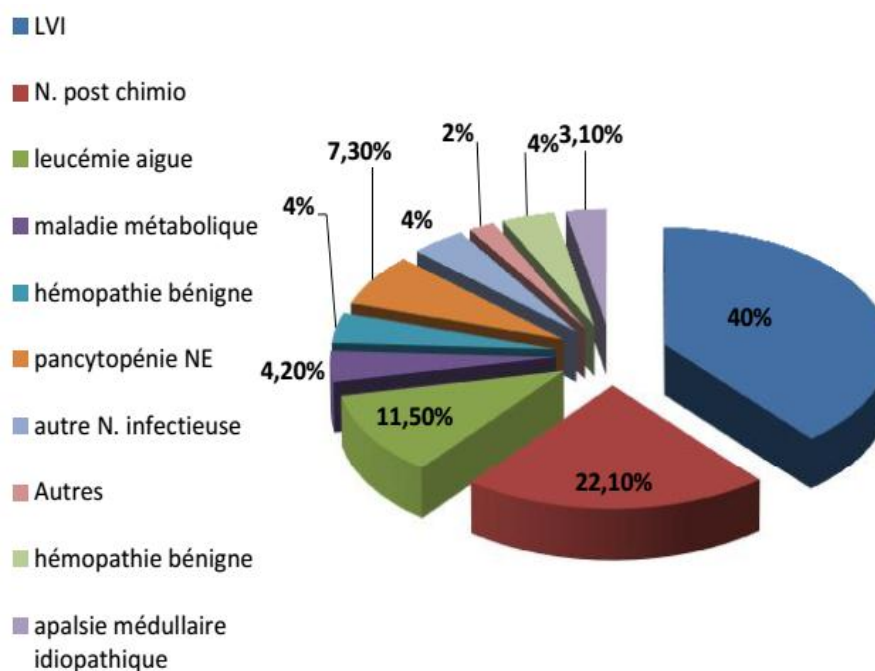


Figure 14: Répartition des cas selon le diagnostic étiologique. LVI ; Leishmaniose viscérale. NE ; Non étiquetée^[75]

En France, une étude menée sur une période de deux ans a été effectuée au CHU de Caen [76], 8966 hémogrammes ont été réalisés hors contexte oncologique, 498 ont révélé une neutropénie, à une prévalence de 5,5%, la grande majorité des neutropénies sont acquises (le plus souvent infectieuses, mais aussi auto-immunes, carencielles, hématologiques). 90,8% des neutropénies correspondaient à des neutropénies légères à modérées, Les pathologies infectieuses, surtout virales, ont représentés 54,7 % des causes retenues en excluant les neutropénies de cause inconnue (Fig. 15), 52 % des enfants présentant une neutropénie étaient âgés de moins de 2 ans, ce qui confirme la fréquence relativement importante des neutropénies chez le nourrisson, constaté dans la majorité des études disponibles [68, 77-81], ces études montrent aussi que la majorité des neutropénies acquises sont causés par des infections

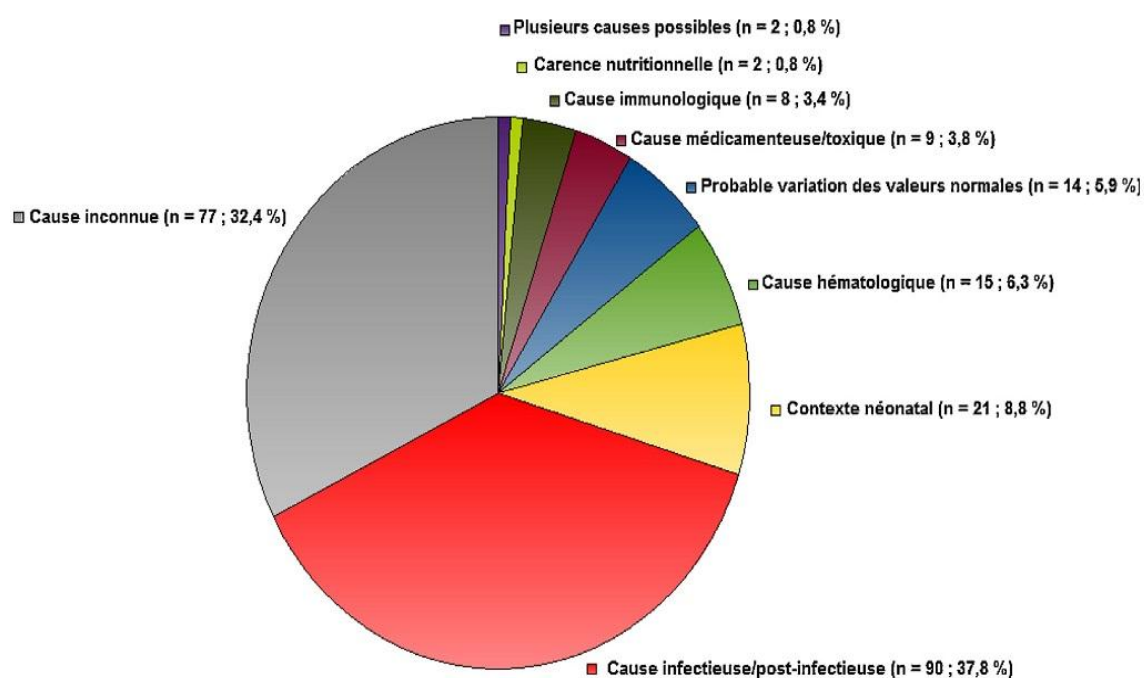


Figure 15: Causes des neutropénies n=250^[76]

Dans l'étude taïwanaise [82], réalisée sur une période de 5 ans, 800 patients ont été diagnostiqués avec une neutropénie, à une prévalence de 2,16%. Après l'exclusion des cas des neutropénies associés à : des malignités, des maladies vasculaires du collagène, de l'insuffisance de la moelle osseuse, de la prématurité, des maladies héréditaires, des neutropénies congénitales, de l'immunodéficience ou le statut post-transplantation hépatique, 573 patients parmi les 800 avaient une neutropénie acquises, à une prévalence de 1,11% dont 99 cas de neutropénie légère ($1000 - 1500 / \text{mm}^3$), 233 cas de neutropénie modérée ($500 - 1000 / \text{mm}^3$) et 233 cas neutropénie sévère ($<500 / \text{mm}^3$), 10,4% des cas de neutropénie étaient qualifiés de neutropénie chronique (persiste au-delà de 3 mois), 67,3% des patients étaient âgés de moins de 2 ans.

En Italie, 104 enfants neutropéniques ont fait l'objet d'une étude visant à déterminer les causes de la neutropénie [83]. Les étiologies de la neutropénie aiguë et chronique sont présentées dans le **Tableau V**.

Tableau VII. Étiologies des neutropénies aiguës et chroniques [83]

Neutropénie aiguë	N	%	Neutropénie chronique	N	%
Neutropénie post-infectieuse	26	68,4	Neutropénie idiopathique chronique	33	50
Neutropénie idiopathique	10	26,3	Neutropénie auto-immune	22	33,3
Neutropénie médicamenteuse	2	5,3	Neutropénie congénitale	6	9
			Neutropénie bénigne	2	3
			Neutropénie post-infectieuse	2	3
			Neutropénie médicamenteuse	1	1,5
Total	38	100	Total	66	100

La majorité des patients (63,5%) présentaient une neutropénie chronique. Parmi toutes les formes chroniques, la plus fréquente était la neutropénie idiopathique chronique (NIC), suivie de la neutropénie auto-immune (NAI). La neutropénie aiguë (n = 38) était

principalement due à des infections (n = 26, 68,4%), tandis qu'un tiers restait d'étiologie inconnue. L'agent pathogène responsable a été identifié dans la moitié des cas, Parmi eux, presque tous (n = 13) avaient une infection virale, principalement par *herpes viruses spp.* 3 patients ont subi une neutropénie médicamenteuse après un traitement par du ganciclovir pour une infection congénitale par CMV. La neutropénie congénitale a été identifiée chez 6 patients. La neutropénie aiguë était principalement due à des infections (**Fig.16**). Dans l'ensemble, au moment de la première détection, la neutropénie était souvent sévère ou modérée. Un tiers des patients qui ont présenté une neutropénie sévère ont finalement été diagnostiqués avec une forme aiguë post-infectieuse. Parmi les patients atteints d'NAI et de NIC, près de 50% ont récupéré entre 7 mois et 46 mois et environ 25% ont subi des épisodes infectieux au cours du suivi. Cette étude confirme la grande hétérogénéité étiologique de la neutropénie chez les enfants, elle a démontré aussi l'absence de corrélation entre le dénombrement des neutrophiles au début et le trouble sous-jacent, ni une corrélation entre le dénombrement des neutrophiles moyen et la durée de la neutropénie ou des épisodes infectieux pendant le suivi[83].

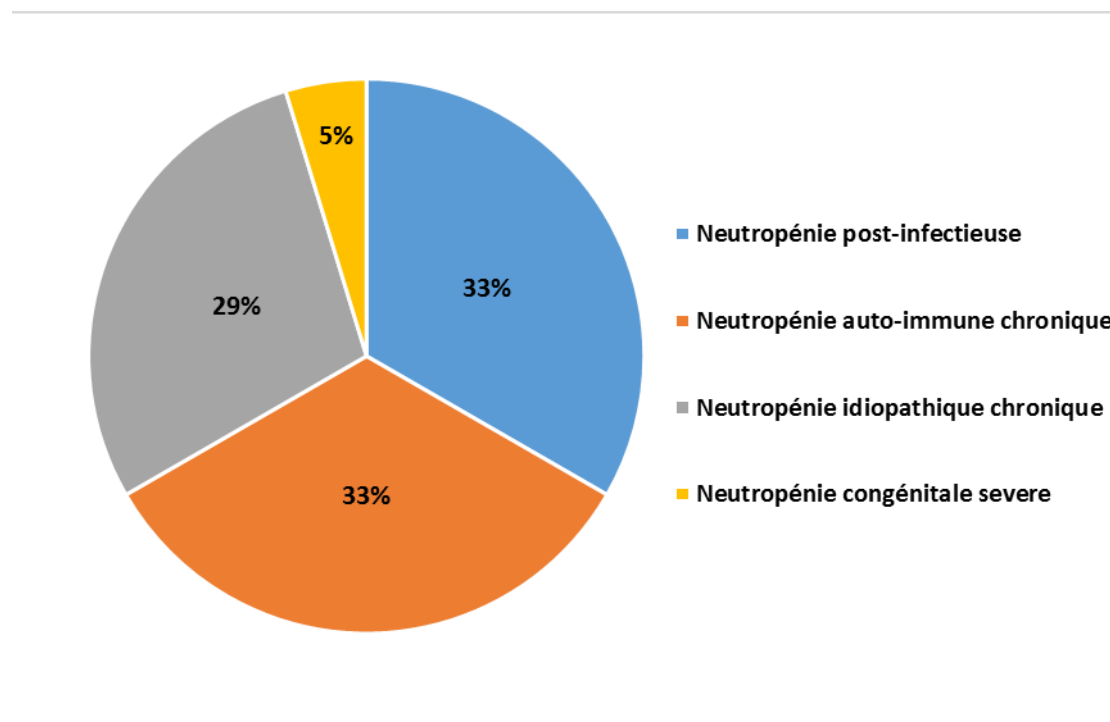


Figure 16: Étiologies des neutropénies sévères (n=42) ^[83]

3.3 Épidémiologie des neutropénies fébriles

La neutropénie fébrile (NF) est associée à une morbidité et une mortalité importantes et à un cout élevé pour la société. La NF est encore une menace majeure chez les patients sous chimiothérapie entraînant une perte de la qualité de vie. Un accroissement de la mortalité pouvant atteindre 9,5 % est constaté dans les suites d'une hospitalisation pour NF[84].

L'incidence de la neutropénie fébrile augmente en relation directe avec la durée et la gravité de la neutropénie. Cette association fondamentale a été démontrée à l'origine chez les patients atteints de leucémie aiguë. Ces observations ont été récemment confirmées et étendues aux populations de tumeurs solides dans une revue de 2 essais contrôlés randomisés de phase III (Fig. 17) [85].

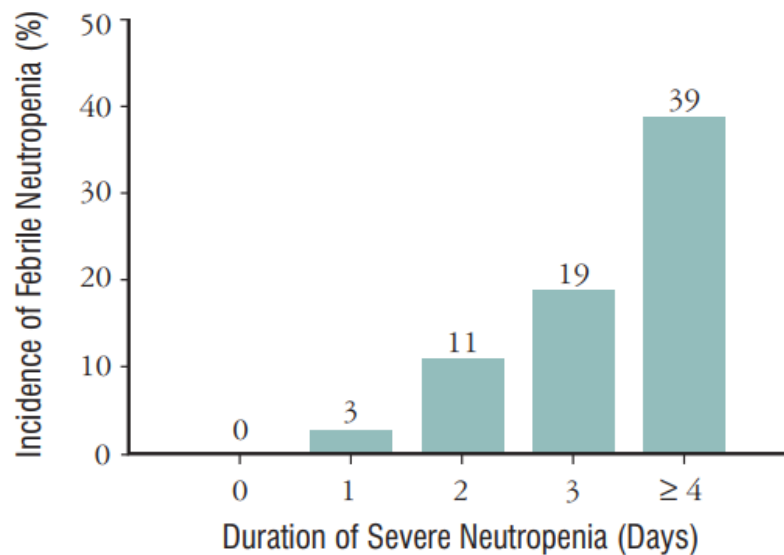


Figure 17: Relation entre la durée de la neutropénie sévère et l'incidence de la neutropénie fébrile^[85]

Bien qu'il soit contrôlé, le risque de neutropénie fébrile est redouté car il expose les malades à un épisode infectieux. Celui-ci peut retarder le prochain traitement, mais expose immédiatement à une infection potentiellement sévère. En 2005, il est estimé que 13 % des patients porteurs de tumeurs solides et 70 % des malades atteints de leucémies vont faire une neutropénie fébrile, dont la répétition est fréquente. Ainsi, 50 à 75 % des patients d'oncohématologie meurent d'infections liées à l'aplasie.

L'incidence annuelle de la neutropénie fébrile a été évaluée à 7,83 cas pour 1000 cancers. L'incidence des formes sévères d'infection est cependant mal connue dans la population des patients neutropéniques. Jusqu'à 40 % de ces malades développeraient des formes graves d'infection. Dans le contexte de la médecine d'urgence, près de la moitié présentent un sepsis sévère ou un choc septique[86, 87].

L'analyse d'une cohorte américaine a révélé que la mortalité hospitalière de 192 980 patients en choc septique atteignait 28,6 %. Parmi ces patients, 11,6 % présentaient un cancer non métastatique et 5,3 % un cancer métastatique. La mortalité respective de ces deux groupes représentait 36,9 et 43,4 %, soit significativement supérieure à celle de la population globale. La base de données française CubRea renseigne également sur la fréquence des infections sévères. Parmi 67 717 sepsis sévères et chocs septiques admis en réanimation, 7266 (11 %) présentaient un cancer et 2949 (4 %) une neutropénie. La mortalité des patients hospitalisés a été estimée à 6,8 % à partir des données de 1999 d'une cohorte de 20 780 patients aux États-Unis. Les données de morbidité et de mortalité les plus récentes proviennent d'une étude longitudinale sur 41 779 patients d'oncologie hospitalisés avec une aplasie fébrile. La mortalité hospitalière était de 9,5 %, inférieure (2,6 %) en l'absence de maladie concomitante, mais s'élevait au-delà de 20 % si les patients présentaient deux comorbidités ou plus. La mortalité variait également avec le type de néoplasie. Ainsi, 14,3 % des patients atteints de leucémie meurent, contre 3,6 % des patientes souffrant d'un cancer du sein. Cette variabilité peut être en partie interprétée comme une conséquence de la profondeur et de la durée de la neutropénie liée au traitement. La durée d'hospitalisation a également été évaluée. Elle est en moyenne de dix jours. Un tiers des malades nécessitent un séjour supérieur à dix jours. Cela est particulièrement vrai pour les malades hématologiques, et surtout pour les leucémies. Le coût associé à l'hospitalisation d'une neutropénie fébrile est élevé, de l'ordre de 13 000 à 38 000 \$ par malade. Le coût est approximativement deux fois plus élevé pour les patients présentant une maladie hématologique [88, 89].

En 2016, une enquête multicentrique prospective réalisée en Chine sur l'épidémiologie de la neutropénie fébrile chez les patients atteints d'une maladie hématologique. Un total de 784 épisodes fébriles sont survenus chez 1 139 patients neutropéniques atteints de maladies hématologiques. L'incidence cumulative de NF était de 81,9% à 21 jours. Une analyse multi-

variée a suggéré que le cathétérisme veineux central, la mucosite gastro-intestinale, l'exposition antérieure à des antibiotiques à large spectre dans les 90 jours et une durée de neutropénie supérieur à 7 jours étaient corrélés à une incidence plus élevée de fébrilité pendant la neutropénie[90].

La mortalité de la NF a diminué au cours des dernières années, mais reste significative, entre 2 et 20% selon les cas [91]. Le risque de mortalité chez les patients atteints de cancer qui souffrent de neutropénie fébrile a fait l'objet d'une étude Étasuniennes en 2010. Elle a montré que les taux bruts d'incidence de la mortalité précoce (pendant les 12 premiers mois du premier traitement de chimiothérapie) et globale étaient significativement plus élevés chez les patients avec une NF que chez les patients qui ne présentent pas cette affection[92].

L'incidence annuelle de NF était de 19,4 pour 1000 admissions en oncologie. Les groupes de patients les plus fréquents étaient ceux ayant des cancers du sein (27%), du poumon (16%), de l'ovaire (13%) et de l'œsophage (13%). La durée moyenne d'hospitalisation était de 9,2 jours pour un épisode FN par patient. Le taux de mortalité attribuable était de 12,5% [93].

4 Manifestations cliniques de la neutropénie

Les neutrophiles étant l'un des éléments essentiels de défense de l'organisme contre les pathogènes, le risque d'une neutropénie, quelle qu'en soit l'étiologie, est l'infection (bactérienne et mycosique): il majeur au-dessous de 500 PNN/mm^3 , les principales manifestations cliniques sont liées à des infections [63, 94].

La préposition à l'infection augmente chez les patient neutropéniques. Cette relation est bien connue depuis les années 1960 par Bodey et al. Ils ont également démontré que les patients ayant une infection documentée, plus particulièrement liée à une bactériémie à Gram négatif, ont souvent connu un résultat relativement rapide et mortel en quelques jours en attendant les résultats de la culture [95]. Cependant, le principal déterminant dans la relation de la neutropénie et de l'infection n'est pas toujours le nombre de neutrophiles. En pratique clinique, il y a des patients qui n'ont jamais eu d'infection ou une infection sévère, bien que leur nombre de neutrophiles soit inférieur à 500 PNN/mm^3 [96]. La neutropénie de mécanisme central expose au risque d'infection bactérienne et mycosique. Ce risque se rencontre nettement moins dans les neutropénies de mécanisme périphérique[97].

Le degré et la durée de la neutropénie déterminent le risque d'infection (Fig. 18) [98].

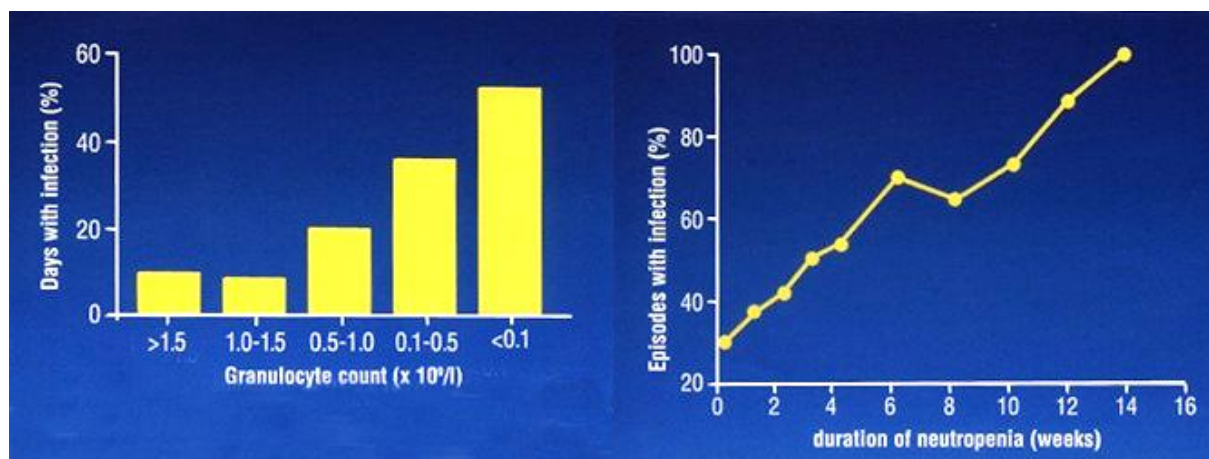


Figure 18: Impact du nombre absolu des neutrophiles et de la durée de la neutropénie sur l'incidence des infections^[98]

Les Critères Communs de Toxicité de l'Institut National Américain du Cancer (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute) sont l'échelle la plus couramment utilisée pour évaluer la gravité des cytopénies, il délimite la neutropénie en 4 grades (**Tableau VI**) [99].

Tableau VIII. Grades des Neutropénies (American National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 4.0)^[99]

Grades	Nombre des PNN ($\times 1000/\text{mm}^3$)	Description médicale
Grade 1	$1,5 \leq \text{PNN} < \text{Limite inférieure de la normale}$	Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement
Grade 2	$1 \leq \text{PNN} < 1,5$	Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne
Grade 3	$0,5 \leq \text{PNN} < 1$	Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne
Grade 4	$\text{PNN} < 0,5$	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

En plus des grades de l'Institut Américain du Cancer (*National Cancer institut*), et pour homogénéiser le langage entre les différents thérapeutes, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a publié des tables de toxicité qui concernent différents appareils et différentes fonctions, elle classe ainsi les neutropénies en 4 grades (**Tableau VII**) qui ont presque les mêmes significations cliniques que ceux de l'Institut Américain du Cancer [100].

Tableau IX. Classification des neutropénies en fonction du grade selon l'OMS [100]

Grades OMS	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Nombre de PNN (× 1000/mm³)	1,9 à 1,5	1,4 à 1	0,9 à 0,5	< 0,5
Risque infectieux	Insignifiant	Faible	Modéré	Majeur

Le risque infectieux est proportionnel à la profondeur de la neutropénie. Il est très faible entre 1000 et 1500, modéré entre 1000 et 500, sérieux en dessous de 500/mm³, et très important sous 200 ou 100/mm³. Il faut quand même relativiser, car il n'y a pas que le chiffre des neutrophiles qui compte. En effet, à chiffres semblables, une neutropénie périphérique est moins à risque qu'une forme centrale. Les facteurs de risque associés sont à ne pas négliger : immunodépression sous-jacente, traitement cytotoxique, corticothérapie (+++), conditions de vie, état nutritionnel, durée de la neutropénie, etc. Ainsi, presque tous les patients avec des PNN inférieurs à 100 auront une infection dans un délai d'une à quatre semaines. Enfin, on a tendance à oublier le rôle d'autres lignées, notamment les monocytes qui ont un rôle d'appoint non négligeable et peuvent parfaitement compenser une neutropénie[101], ainsi une neutropénie associée à une monocytopenie ou une lymphocytopénie supplémentaire est plus fortement associée à une infection grave que la neutropénie seule[64].

Les patients dont le nombre de neutrophiles est <500 /mm³ présentent un risque important de développer des infections, principalement à partir de leur flore endogène ainsi que des organismes nosocomiaux[64, 102].

Cependant le principal déterminant dans la relation de la neutropénie et de l'infection n'est pas toujours le nombre de neutrophiles. En pratique clinique, il y a des patients qui n'ont

jamais eu d'infection ou une infection sévère, bien que leur nombre de neutrophiles soit inférieur à $500 / \text{mm}^3$. Dans ce cas, le déterminant n'est pas le nombre de neutrophiles en circulation, mais le stockage des neutrophiles dans la moelle osseuse. Si le stockage est suffisant, aucune infection ne se produit[96], et c'est probablement aussi parce que le reste du système immunitaire reste intact ou parce que le passage des neutrophiles aux tissus est préservé, comme dans les neutropénies auto-immunes[64].

En revanche, les enfants dont la neutropénie est secondaire aux troubles de production acquis tels que la thérapie cytotoxique, les médicaments immunosuppresseurs ou la radiothérapie sont susceptibles de développer des infections bactériennes graves car de nombreuses armes du système immunitaire sont nettement compromises. L'intégrité de la peau et des muqueuses, l'approvisionnement vasculaire des tissus et l'état nutritionnel influent également sur le risque d'infection. Les infections fréquemment associées à la neutropénie comprennent la cellulite, la furonculose, l'abcès périanal, la colite, la sinusite et l'otite moyenne, ainsi que des infections plus graves telles que la pneumonie, les abcès des tissus profonds et le sepsis[64].

En cas de neutropénie profonde, la symptomatologie de l'infection est modifiée, avec une diminution des signes locaux d'inflammation, une absence de pus et une évolution nécrosante, la pneumonie peut être présente avec une infiltration minimale sur la radiographie thoracique, ou une infection des voies urinaires ne peut produire qu'une faible leucocyturie, c'est également le cas chez le sujet âgé, chez lequel la symptomatologie liée à une infection est souvent bâtarde, voire atténuée et peu parlante[6, 63]. mais les patients atteints d'agranulocytose subissent encore de la fièvre et ressentent de la douleur sur les sites d'inflammation[64]. Compte tenu de cela, la fièvre chez tout patient neutropénique doit être considérée comme une urgence avec une prise en charge par culture des prélèvements et l'administration d'antibiotiques empiriques[6]. Si un patient neutropénique n'a pas de fièvre, bien qu'il soit malade, l'image est très sévère et le patient est généralement perdu dans un court laps de temps[96].

La localisation des infections est très variable mais l'atteinte de la muqueuse buccale est caractéristique : les lésions aphtoïdes, la parodontite, la gingivite sont très fréquemment observées au cours d'une neutropénie chronique. Différentes caractéristiques orales, y compris l'inflammation gingivale, la récession gingivale, la mobilité dentaire, la perte osseuse

alvéolaire et la perte précoce des dents qui peuvent affecter les dentitions à feuilles caduques et permanentes sont fréquemment rencontrées dans la neutropénie (Fig. 19, 20 et 21)[103-105].

Il existe plus rarement des lésions diffuses sur le tube digestif entraînant des douleurs abdominales et des troubles digestifs. Les germes rencontrés sur le plus souvent des pyogènes : staphylocoques dorés, streptocoques, entérocoques, pneumocoques, *Pseudomonas*, bacille à Gram négatif et les fungi, toutes les espèces de *Candida* et *Aspergillus*. Mais ces situations restent très rares car elles évoquent d'emblée des neutropénies génétiques chroniques, ou elles surviennent dans un contexte particulier comme celui des périodes d'aplasie observées après chimiothérapie pour hémopathie maligne ou tumeur solide[106].

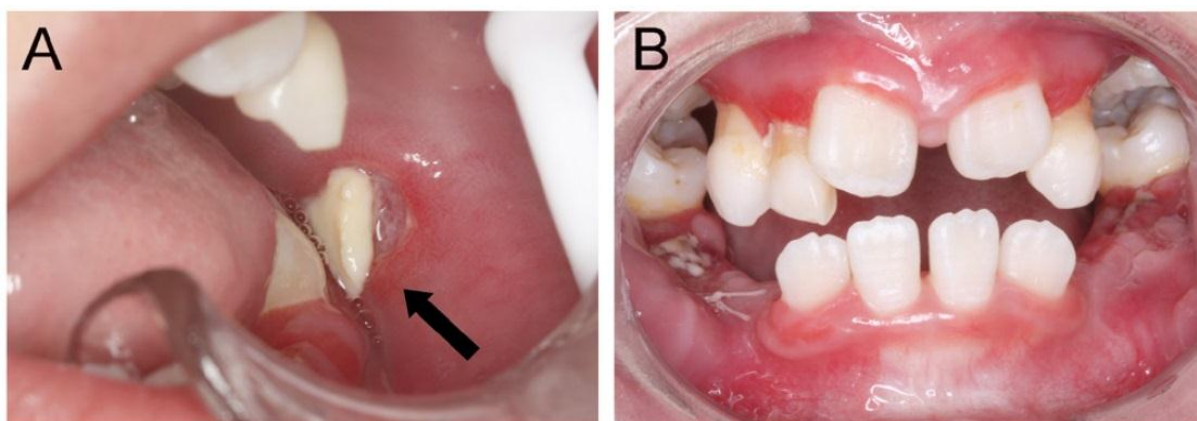


Figure 19: Atteinte de la muqueuse buccale chez un garçon de 8 ans ayant une neutropénie chronique. **A :** Ulcère buccal sur la muqueuse buccale gauche avec une base granulaire (flèche noire). **B :** Perte d'attachement sévère, récession gingivale et hypertrophie gingivale ^[103]

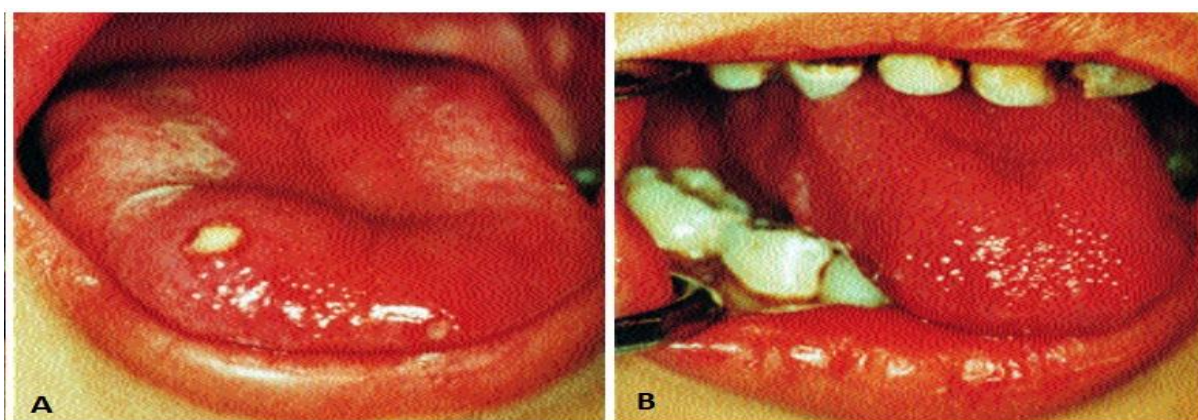


Figure 20: Observations du cavité buccale et conséquences du traitement à court terme par G-CSF chez une fille de 6 ans atteinte d'une neutropénie chronique. **A :** Ulcération profonde, douloureuse (récurrente) de la langue à la présentation. **B :** Résolution de l'ulcération neutropénique de la langue après un traitement à court terme par G-CSF ^[104]

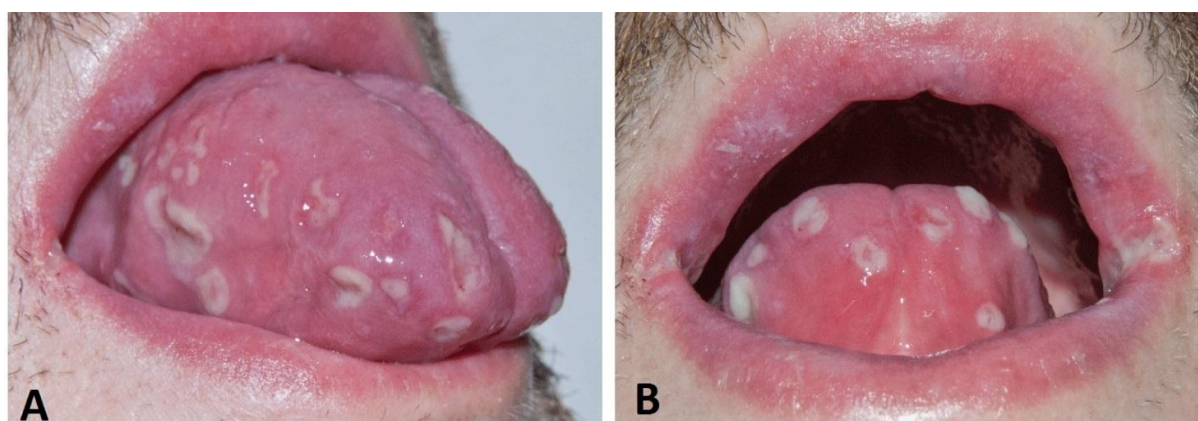


Figure 21: Ulcères buccaux chez un patient de 46 ans manifestant une neutropénie médicamenteuse induite par la Vancomycine. **A et B :** Visions antérieures et latérales démontrant de nombreuses ulcérations de taille variable ^[105]

5 Étiologies des neutropénies acquises

La neutropénie peut représenter des perturbations dans la production de neutrophiles, une répartition altérée des neutrophiles entre les pools circulant et marginalisé (pseudoneutropénie), l'utilisation ou la destruction périphérique accrue, ou une combinaison de ces causes. Cependant, les tests de leucocinétique et de myélopoïèse ne sont pas disponibles de façon routinière, de sorte que les mécanismes peuvent être difficiles à identifier.

Les classifications basées sur des études biochimiques ou fonctionnelles sont également difficiles en raison de la pénurie de neutrophiles dans la circulation des patients neutropéniques.

Plusieurs troubles congénitaux de la production ou du mouvement des neutrophiles, tels que le syndrome de Kostmann, l'agammaglobulinémie liée au X, le syndrome de Shwachman-Diamond, le syndrome de Chédiak-Higashi, le myélakatexis et la neutropénie cyclique, ont été associés à une neutropénie sévère et à des infections bactériennes, fongiques et virales dès l'enfance.

À l'inverse, plusieurs affections acquises impliquant :

- Une production diminuée ou inefficace de neutrophiles : Carences en folate, en cobalamine, en cuivre et en fer, abus d'alcool, exposition à des agents chimiques, traitement avec des médicaments cytotoxiques ou immunosuppresseurs, une mononucléose infectieuse, une hépatite, une infection par VIH/CMV, une anémie aplasique et une infiltration de la moelle par tumeur ou fibrose.
- Une accélération de la destruction des neutrophiles dans le sang : Splénomégalie, paludisme et infections bactériennes aiguës).
- Un excès de marginalisation des neutrophiles : dengue, rougeole et infections virales.

En outre, la neutropénie est déterminée par des mécanismes peu clairs ou par une combinaison de mécanismes (tuberculose; toxoplasmose, paludisme, kala-azar, traitement avec une grande variété d'analgésiques, anti-inflammatoires, anticonvulsivants, antibiotiques, antihistaminiques, diurétiques, hypoglycémisants et antidépresseurs, dysfonction thyroïdienne; neutropénie auto-immune et neutropénie idiopathique chronique) cette neutropénie a également été observée lors d'examens hématologiques de routine, en particulier chez les adultes.

En général, les étiologies de la neutropénie sont généralement classées comme intrinsèques en raison de défauts de myélopoïèse ou acquises, à la suite de facteurs extrinsèques tels que les médicaments, les infections ou les autoanticorps. Les neutropénies congénitales sont maintenant classées en grande partie sur la base de défauts génétiques connus (**Tableau VIII**) [54].

Tableau X. Étiologies des neutropénies

Neutropénies Congénitales	
Neutropénie Cyclique	Rare, Transmission génétique, autosomique dominant
Neutropénie Congénitale Sévère	Parfois appelé Syndrome de Kostmann, neutropénie statique, Transmission génétique, autosomique dominant et autosomique récessive
Neutropénies associées à une maladie génétique	Rares ; Syndrome de Shwachman-Diamond, syndrome de Chédiak-Higashi, dyskératose congénitale, Syndrome de Barth
Neutropénies Acquises	
Neutropénies médicamenteuses	Antibiotiques, AINS, Antithyroïdiens, Antipsychotiques, Cytoxiques
Neutropénies Infectieuses	Associés aux infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires
Neutropénies immunes	Allo-immunes (Iso-immunes) neutropénie néonatale, commune Neutropénie auto-immune primaire, rare chez les enfants et les adultes Neutropénie auto-immune secondaire, associés aux maladies auto-immunes (ex ; polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique), maladies infectieuses, affections hématologiques (Leucémie à LGL, Myélome multiple), tumeurs solides, médicaments, transplantation
Neutropénie chronique idiopathique	Pas de médiation immunitaire, associé à une maladie sous-jacente de faible niveau
Autres étiologies	Neutropénie secondaire à une carence nutritionnelle, Neutropénies due à la margination et à l'hypersplénisme

5.1 Neutropénie médicamenteuse

C'est de loin la cause la plus fréquente d'une neutropénie. Les deux principales causes de neutropénie isolée sont iatrogéniques. L'utilisation des agents cytotoxiques en chimiothérapie produit une neutropénie prévisible, c'est la neutropénie fébrile, alors que plusieurs autres médicaments peuvent donner lieu à une neutropénie. Ainsi la neutropénie médicamenteuse est la cause la plus fréquente de neutropénie, l'incidence de la neutropénie induite par les médicaments augmente considérablement avec l'âge ; Seulement 10% des cas se produisent chez les enfants et les jeunes adultes. La majorité des cas surviennent chez les adultes de plus de 65 ans, reflétant probablement l'utilisation plus fréquente de médicaments multiples dans ce groupe d'âge. Les neutropénies induites par les médicaments peuvent refléter soit la suppression de la granulopoïèse, soit une destruction accrue ou un dégagement des neutrophiles périphériques. De nombreux médicaments provoquent une suppression directe de la moelle dépendante de la dose, ce qui est prévisible et est légèrement doux, d'autres incitent à une destruction à médiation immunitaire idiosyncrasique qui peut présenter une agranulocytose profonde[6, 64]. La cause de la neutropénie médicamenteuse n'est pas entièrement comprise, mais deux mécanismes - toxicité directe et toxicité immunitaire - ont été proposés.

5.1.1 Neutropénie médicamenteuse d'origine toxique :

La toxicité directe pour les cellules myéloïdes, en particulier les neutrophiles, a été démontrée avec des médicaments tels que la chlorpromazine, le procainamide, la clozapine, les sulfamides, la carbamazépine, la phénytoïne, l'indométacine et le diclofénac, quinine, phénylbutazone, phénothiazines. La toxicité peut être due au médicament ou à un métabolite ou sous-produit toxique. La sévérité de la neutropénie associée à ces médicaments dépend souvent de la dose, mais l'apparition de réactions est toujours idiosyncrasique. L'agranulocytose associée à la toxicité directe est généralement associée à un déclin plus lent des neutrophiles, avec une présentation plus insidieuse des symptômes.

Ici, la toxicité est dose-dépendante et apparaît lors de traitements prolongés avec aggravation progressive lors de la poursuite du traitement. Une seconde administration du médicament n'entraînera pas de toxicité si les doses sont plus faibles, mais sera à nouveau toxique

lorsque des doses plus importantes seront atteintes. Il existe une susceptibilité individuelle importante et une atteinte des autres lignées est souvent notée. Cette toxicité correspond à une action directe sur la cellule souche myéloïde et apparaît lors des traitements par quinine, phénylbutazone, phénothiazines. La neutropénie médicamenteuse liée à la clozapine est l'un des principaux modèles d'agranulocytose médicamenteuse toxique. L'oxydation de la clozapine par le système enzymatique NADPH-myéloperoxydase serait à l'origine de la production d'ions nitrénium (H_2N^+) hautement réactifs. Ces ions entraîneraient une déplétion cellulaire en adénosine triphosphate (ATP) et en glutathion augmentant la susceptibilité des neutrophiles à l'apoptose.[107, 108].

Il est probable que les mécanismes immuno-allergiques et toxiques ne soient pas exclusifs pour un même médicament. [109].

5.1.2 Neutropénie médicamenteuse d'origine immunologique

Dans le sous-ensemble immunitaire de la neutropénie médicamenteuse, il existe trois mécanismes de toxicité proposés, en plus du mécanisme par oxydation.

- **Mécanisme de l'haptène :**

Ce mécanisme implique le médicament ou son métabolite se liant à la membrane des neutrophiles ou des précurseurs myéloïdes. Après la liaison, des anticorps sont induits qui détruisent la cellule. Ceci est censé être le mécanisme de l'agranulocytose induite par l'aminopyrine, la pénicilline et les composés d'or (**Fig. 22**)[108].

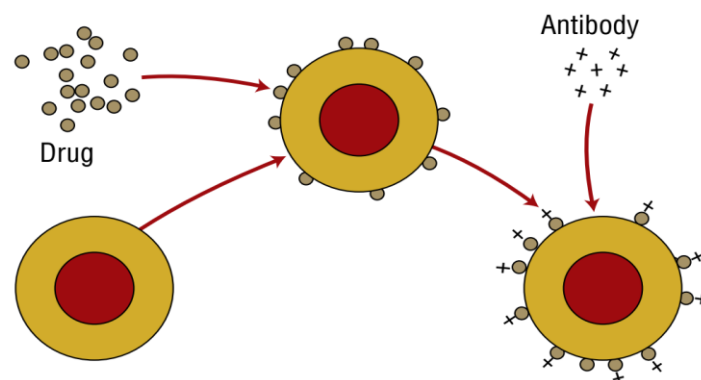


Figure 22: Mécanisme d'haptène. Le médicament se lie à la membrane de la cellule sanguine(PNN). Des anticorps sont formés au complexe médicament-membrane (haptène). Les anticorps s'attaquent ensuite au complexe et la cytotoxicité à médiation cellulaire se produit^[108]

- **Mécanisme du complexe immunitaire :**

Dans le mécanisme du complexe immunitaire, les anticorps forment des complexes avec le médicament causal, ce complexe adhère à la cellule cible, entraînant une destruction cellulaire. C'est le mécanisme proposé de neutropénie induite par la quinidine et la quinine (Fig. 23)[108].

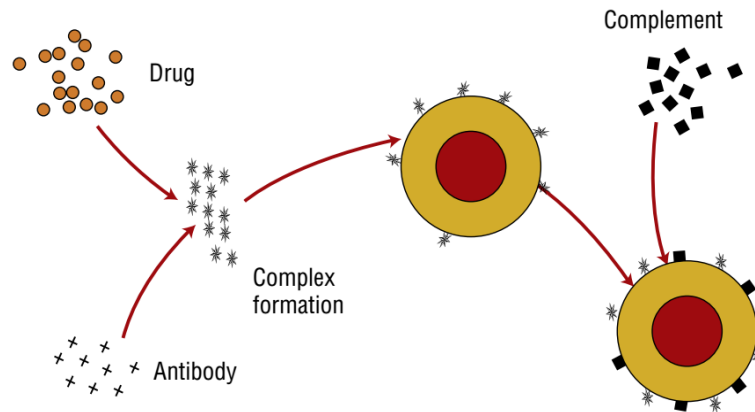


Figure 23: Mécanisme du complexe immunitaire. Le médicament induit la formation d'anticorps. Les anticorps et le médicament forment un complexe immunitaire dans le sérum qui se lie de manière non spécifique la membrane cellulaire. Le complément est activé et la cellule est lysée^[108]

- **Mécanisme auto-immun :**

Enfin, dans le mécanisme auto-immun, le médicament déclenche la production d'autoanticorps qui réagissent avec les neutrophiles. Dans cette réaction, le médicament causal n'est pas directement impliqué dans la réaction sérologique. C'est le mécanisme de la toxicité associée au Lévamisole (Fig. 24)[108].

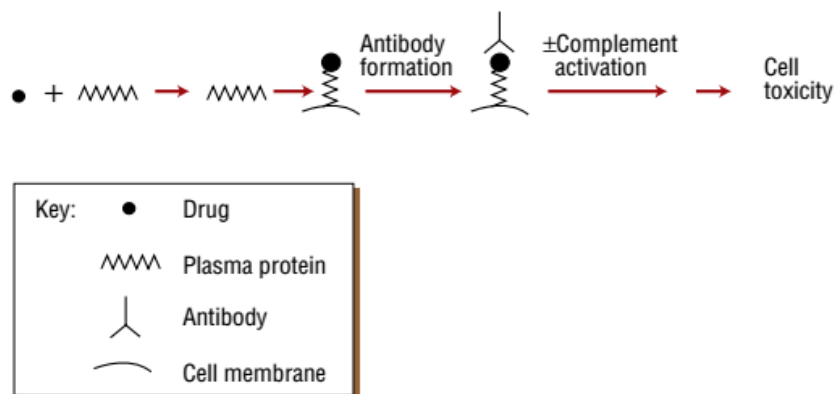


Figure 24: Mécanisme auto-immune. Mécanisme de porteur de protéines. La molécule se combine avec une protéine plasmatique. Le complexe s'attache alors à la membrane cellulaire et la formation d'anticorps est stimulée. Les anticorps s'attachent plus tard au complexe et activent le complément. La cellule est alors lysée par le complément^[108]

Dans tous les mécanismes, la destruction des PNN se produit par une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (*Antibody-Dependent Cell mediated Cytotoxicity* ADCC), une activation du complément et une élimination phagocytaire par le système de phagocytes mononucléaires.

Oxydation du médicament :

Il est essentiel que les médicaments subissent une biotransformation, principalement dans le foie, dans des métabolites hydrosolubles qui peuvent être excrétés dans l'urine pour prévenir l'accumulation cellulaire et toxicité, la biotransformation donne lieu à des intermédiaires réactifs et à des métabolites qui peuvent facilement constituer des liaisons covalentes avec des protéines cellulaires, y compris les glycoprotéines membranaires des neutrophiles. Il est également possible que des enzymes neutrophiles telles que la myéloperoxydase puissent produire des métabolites réactifs.

Une fois formés et attachés à des protéines neutrophiles, ces molécules pourraient provoquer une production d'anticorps spécifique au médicament par un mécanisme d'haptène ou par la production d'auto-anticorps ciblant des adduits de protéines-médicaments. On a signalé que plusieurs médicaments associés à une incidence significative d'agranulocytose (Méthimazole, propylthiouracile, captopril, Lévamisole, clozapine) ont formé des adduits de protéines de médicament *in vitro*[110].

Il existe un petit nombre de médicaments dans lesquels des facteurs de risque génétiques spécifiques ont été identifiés. Certains antigènes d'histocompatibilité (antigènes de leucocytes humains, *Human Leukocyte Antigen* HLA) ont été associés à une agranulocytose induite par un médicament. Les HLA impliqués sont spécifiques à la molécule. Par exemple, HLA-B28 peut augmenter l'incidence de la neutropénie induite par la clozapine, alors que HLAB35 peut empêcher la neutropénie induite par la clozapine. Actuellement, aucune organisation psychiatrique majeure ne recommande des tests d'HLA pour les patients qui commencent la clozapine. Des risques plus élevés de neutropénie médicamenteuse ont été également signalés chez des patients atteints de maladies auto-immunes (Ex., La polyarthrite rhumatoïde) et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. En fin de compte, la pathogenèse de la neutropénie médicamenteuse est multifactorielle[111].

Les réactions d'hypersensibilité sont rares et peuvent impliquer des métabolites d'oxyde d'arène des anticonvulsivants aromatiques. La fièvre, l'éruption cutanée, la lymphadénopathie, l'hépatite, la néphrite, la pneumonie et l'anémie aplasique sont associées à une neutropénie induite par une hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité aiguë telles que celles provoquées par la phénytoïne ou le phénobarbital ne durent que quelques jours si le traitement est arrêté[6].

5.1.3 Médicaments les plus fréquemment impliqués

Presque tout médicament peut provoquer une neutropénie. Les classes des médicaments les plus responsables sont les agents antimicrobiens (Pénicillines, Céphalosporines, Phénicolés, Vancomycine), les antithyroïdiens, les antipsychotiques, les antipyrétiques et les antirhumatismales[6, 64]. Les médicaments actuels les plus fréquemment associés à la neutropénie médicamenteuse sont présentés dans le **Tableau IX** [54].

Tableau XI. Liste partielle des médicament causant une neutropénie médicamenteuse*^[54]

Drug	Direct Suppression	Metabolite Suppression	Immune Destruction
Antiinflammatory			
Aminopyrine			X
Ibuprofen			X
Indomethacin	X		
IV immunoglobulin			X
Phenylbutazone	X		
Sulfasalazine	X		
Anticonvulsant			
Carbamazepine		X	
Phenytoin			X
Valproic acid	X		
Antimicrobial			
Chloramphenicol	X		
Dapsone		X	
Penicillins	X		X
Sulfonamides	X		
<i>Trimethoprim/Sulfa</i>	X		
Antithyroid			
Methimazole			X
Propylthiouracil			X
Cardiovascular			
Hydralazine			X
Procainamide			X
Quinidine			X
Psychotropic			
Chlorpromazine	X		
<i>Clozapine</i>	X		
Olanzapine	X	X	
Phenothiazines	X		
Other			
Chlorpropamide			X
Cimetidine, ranitidine	X		
<i>Deferiprone</i>			
Gold			X
Levamisole			X
<i>Rituximab</i>			
<i>Ticlopidine</i>	X		

* Liste partielle des médicaments capables de provoquer une neutropénie. L'*italique* indique les médicaments présentant le risque relatif le plus élevé de neutropénie et d'agranulocytose. Certains des mécanismes indiqués ne sont pas bien établis.

Beaucoup de médicaments anti-infectieux ont été associés à une neutropénie médicamenteuse. Dans une étude monocentrique, Andres a montré que les antibiotiques provoquaient une neutropénie médicamenteuse dans environ 25% des cas. Les Bêtalactamines (48% des cas) et le trimethoprim-sulfamethoxazole (43% des cas) étaient deux des anti-infectieux causaux les plus fréquents associés à la neutropénie [112, 113].

Une neutropénie sévère a été signalée chez 5% à 15% des patients qui ont reçu un traitement prolongé de bêtalactamines. La neutropénie retardée tend à se produire pendant la troisième à la quatrième semaine de traitement. Dans une étude prospective d'Olaison et al, l'incidence des effets indésirables des bêtalactamines a été examinée chez des patients soupçonnés d'endocardite infectieuse. 14% des cas ont signalé une neutropénie due à la pénicilline G, le plus tôt au jour 18. Des cas supplémentaires de neutropénie ont été observés avec une moyenne de 21 jours. Dans la plupart des cas, la neutropénie a été résolue dans les 4 jours suivant l'arrêt du médicament offensant. Cette étude a également montré que la pénicilline G avait un risque 6 fois plus élevé de provoquer une neutropénie par rapport à la Cloxacilline[114].

Le mécanisme de la neutropénie induite par les bêtalactamines semble avoir deux origines, une immunologique et l'autre toxique. Les anticorps contre la pénicilline sont plus élevés chez les patients atteints de neutropénie par rapport à ceux qui ne l'ont pas fait, et les anticorps étaient de type immunoglobulines gamma dans la nature. Il a été postulé que les pénicillines peuvent également servir d'haptène, induire des anticorps et provoquer une destruction des neutrophiles. En outre, il existe des rapports in vitro de bêta-lactames causant une toxicité directe ligne de neutrophiles. Le degré de la neutropénie peut également être liés à la dose, les patients recevant des doses plus élevées ayant une incidence plus élevée de neutropénie. En fin de compte, la spécificité de mécanisme dans un cas donné est inconnu et peut très bien être une combinaison des deux mécanismes[114].

Dans le cas de la neutropénie induite par la pénicilline, le patient peut souvent recommencer à prendre de la pénicilline, à un dosage plus faible, après que la neutropénie a résolu sans aucune rechute de neutropénie. En raison de l'apparition rapide des symptômes et du phénomène lié à la dose, un deuxième mécanisme pourrait être impliqué dans l'agranulocytose induite par la pénicilline. Ce mécanisme implique une accumulation de médicaments à

des concentrations toxiques chez des individus hypersensibles. Les chercheurs ont montré avec des cultures cellulaires in vitro que les dérivés de la pénicilline à des concentrations élevées inhibent la croissance des unités de formation de colonies myéloïdes chez les patients qui se remettent d'une agranulocytose médicamenteuse. Les dérivés de la pénicilline peuvent donc supprimer les globules blancs par plusieurs mécanismes[108].

Une étude sur une période de 7 ans de 114 patients recevant une thérapie intraveineuse de vancomycine a New-Mexico a révélé que 12 % ont développé une neutropénie induite par la vancomycine et 3, % avaient un nombre de PNN inférieur à $500/\text{mm}^3$ [115]. Il ne semble pas que la neutropénie induite par la vancomycine soit liée à la dose, mais soit liée à la durée de la thérapie avec une apparition importante après au moins 20 jours de traitement. Le mécanisme exact est inconnu ; cependant, il peut s'agir d'une combinaison d'effets immunologiques et de toxicité directe. Les anticorps anti-neutrophiles ont été détecté chez les patients, suggérant une réaction immunitaire et une arrestation dans la maturation des granulocytes a été trouvée sur la biopsie de la moelle osseuse, ce qui suggère une toxicité directe de la moelle osseuse. La surveillance périodique de nombres des PNN est encouragée chez les patients sous vancomycine pendant plus d'une semaine[116].

En cas de neutropénie induite par les antithyroïdiens, tels que le propylthiouracile et le Méthimazole, il est habituellement considéré qu'elle répond à un mécanisme de type immuno-allergique plutôt que toxique. Toutefois, plusieurs études cliniques et expérimentales sont venues apporter des arguments en faveur de chacun de ces 2 mécanismes[117]. L'incidence actuelle de cette neutropénie est inconnue, mais les premières publications signalent une agranulocytose chez environ trois pour 10 000 utilisateurs. La neutropénie s'est produite plus fréquemment chez les patients les plus âgés (> 40 ans) et est apparue dans les 2 mois suivant l'initiation du traitement ; une relation dose-réponse possible a également été observée. Plus récemment on constate que la prévalence de la neutropénie était nettement plus élevée chez les patients recevant du Méthimazole à raison de 30 mg par jour que ceux recevant 15 mg / jour. Aucune relation dose-réponse n'a été observé avec des doses conventionnels de propylthiouracile. Cependant, une autre étude n'a démontré aucune relation entre l'âge ou la dose et l'incidence de l'agranulocytose induite par le thioamide[108].

La ticlopidine est un antiagrégant plaquettaire utilisée dans la prise en charge de pathologies thromboemboliques artérielles, Il produit une neutropénie dans environ 2,4% des patients et une agranulocytose à 0,8%, éventuellement en inhibant les cellules souches progénitrices hématopoïétiques, Les facteurs qui peuvent être associés au développement de l'agranulocytose comprennent une faible réserve de moelle osseuse et l'âge. L'agranulocytose survient le plus souvent dans un délai de 1 à 3 mois à partir de l'initiation de la ticlopidine. L'élimination du médicament est la meilleure option de traitement, les habitudes étant normalement revenues à la normale dans les 2 à 4 semaines[108, 110].

Les phénothiazines sont connues pour provoquer une neutropénie médicamenteuse d'origine immunologique par le mécanisme du complexe immunitaire. Elle apparaît après environ 2 à 15 semaines après l'initiation du traitement, avec un pic de début entre 3 et 4 semaines. Le mécanisme par lequel les phénothiazines causent de la neutropénie a été étudié principalement avec la chlorpromazine, qui est pensée affecter les cellules dans la phase G1 ou G0 du cycle cellulaire. Les agents antipsychotiques sont connus pour précipiter les protéines et peuvent co-précipiter les polynucléotides afin qu'ils ne puissent plus participer à la synthèse des acides nucléiques. Lorsque la moelle osseuse d'un patient avec une agranulocytose induite par la phénothiazine est examinée, il semble qu'il n'y ait pas de cellularité (aplasique), mais au fil du temps, elle devient hyperplasique. On pense que les effets toxiques des phénothiazines ne sont pas observés chez tous les patients prenant les médicaments car la plupart des patients ont une réserve de moelle osseuse suffisante pour surmonter les effets toxiques.

La clozapine, un agent antipsychotique, est associée à un risque significativement plus élevé d'agranulocytose par rapport à d'autres médicaments antipsychotiques et a reçu beaucoup d'attention au cours des dernières années. L'incidence annuelle de l'agranulocytose induite par la clozapine aux États-Unis est de 1,3% et peut se produire à tout moment pendant le traitement, bien que le risque soit le plus élevé à environ 3 mois après l'initiation. En raison de la fréquence et de la gravité de l'agranulocytose induite par la clozapine et en raison de sa nature réversible si elle est détectée au début de la thérapie, la clozapine n'est actuellement

disponible que par un programme de distribution limité qui nécessite une surveillance stricte du nombre de globules blancs.

L'agent anthelminthique, Lévamisole a été connu pour provoquer une agranulocytose ou une neutropénie chez les patients exposés depuis les années 1970, principalement chez les personnes utilisant de la cocaïne adultérée avec du lévamisole[118], mais aussi lorsqu'il est utilisé comme adjuvant de la chimiothérapie chez les patients atteints de cancer colorectal[119]. Les rapports de la *Drug Enforcement Administration* (DEA), l'administration américaine chargée de la lutte contre les stupéfiants, en 2009 ont montré que 69 % de la cocaïne saisie était contaminée avec jusqu'à 10 % de lévamisole, la neutropénie a été signalée chez 13 % des patients exposés au lévamisole. Dans les essais de cancer, l'agranulocytose associée au lévamisole a montré une dépendance à la dose, avec une agranulocytose développée chez 3,1 % des patients recevant 2,5 mg/kg pendant 2 jours consécutifs par semaine, comparativement à 0,1 % recevant le même dosage pendant 3 jours consécutifs, mais toutes les deux semaines[120].

Le chélateur de fer déféripnone a été associé à un risque significatif de neutropénie (8,5%) et d'agranulocytose (0,5%). L'incidence de neutropénie était significativement plus élevée chez les patients qui avaient des rates intactes. Le mécanisme de la toxicité est largement inconnu, les mécanismes suggérés incluent l'inhibition des CFU-GM dans la moelle osseuse, l'arrêt de maturation de la lignée granulocytaire ou des interactions avec d'autres atomes métalliques essentiels tels que le cuivre[108, 121].

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments largement utilisés dans le traitement ou la prophylaxie de l'ulcère gastrique et de la maladie de reflux gastro-œsophagien. En plus de leur efficacité bien documentée, ces médicaments sont généralement bien tolérés, et seulement des rares effets indésirables graves ont été signalés. La neutropénie et l'agranulocytose sont des événements indésirables rares associés au traitement par IPP. Tous les cas précédemment publiés de neutropénie isolée ont impliqué l'oméprazole, Un rapport de cas a décrit un cas de neutropénie induite par l'oméprazole avec une récurrence supplémentaire lors du traitement par pantoprazole. Ce rapport suggère que la neutropénie induite par

IPP est médiée par l'immunité et fait valoir une possible réactivité croisée entre les deux IPP, comme cela a déjà été décrit pour les réactions d'hypersensibilité induites par IPP. Le rapport indique également que les patients ayant des antécédents de neutropénie induits par un IPP peuvent être à risque de récurrence de neutropénie s'il reçoit un autre membre de cette classe de médicaments. Une recherche PubMed n'a identifié que trois cas détaillés de neutropénie ou d'agranulocytose associée à l'oméprazole, mais un plus grand nombre de cas ont été signalés au réseau français de pharmacovigilance. Un mécanisme immunitaire a été soupçonné d'être impliqué dans deux de ces rapports précédents de neutropénie associée à l'oméprazole, avec la présence d'anticorps contre les granulocytes rapportés dans l'un de ces cas. Dans le troisième cas, qui s'est produit dans un patient transplanté rénal recevant un traitement immunosuppresseur, les auteurs ont émis l'hypothèse qu'un mécanisme toxique était impliqué en raison de la diminution lente du nombre de neutrophiles et du statut immunocompromis du patient[122].

Selon une revue systématique qui a examiné systématiquement les cas de rapports de médicaments, 125 médicaments sont définitivement ou probablement liés à une neutropénie sévère et l'agranulocytose, la durée du traitement avant le diagnostic de l'agranulocytose variait de 2 à 60 jours et était supérieure à 1 mois pour 71% des médicaments, la proportion des cas mortels déclarés a diminué entre 1966 et 2006. Le traitement par le G-CSF ou le GM-CSF semblait être associé à une durée de neutropénie plus courte et à un taux réduit de complications infectieuses chez les patients qui étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. Cette revue systématique a révélé des preuves de causalité de niveau 1 et de niveau 2 pour la plupart des médicaments qui étaient associés à un risque accru d'agranulocytose (**Tableau X**)[123]. D'autres médicaments ont été considérés comme possible responsable de neutropénie sévère et d'agranulocytose (**Tableau XI**)[124].

Tableau XII. Médicaments avec une causalité définie ou probable ^[122]

Drug Category	Level 1 Evidence*	Level 2 Evidence†
Analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Aminopyrine (2/0), diclofenac (1/0), diflunisal (1/0), dipyron (6/5), ibuprofen (1/1)	Acetaminophen (1), buclamine (1), fenoprofen (1), mefenamic acid (1), naproxen (2), pentazocine (2), phenylbutazone (1), piroxicam (1), sulindac (2)
Antiarrhythmics	Disopyramide (1/0), procainamide (3/19), quinidine (3/4)	Ajmaline (4), amiodarone (1), aprindine (4)
Anti-infective drugs	Ampicillin (1/1), carbenicillin (1/0), cefotaxime (1/1), cefuroxime (1/0), flucytosine (1/0), fusidic acid (1/0), imipenem-cilastatin (1/1), nafcillin (1/4), oxacillin (2/4), penicillin G (4/7), quinine (2/2), ticarcillin (1/0)	Abacavir (2), amodiaquine (10), amoxicillin-clavulanic acid (1), cefamandole (1), cefepime (2), ceftriaxone (6), cephalixin (1), cephalothin (3), cephalirin (4), cephadrine (1), chloroguanide (1), clarithromycin (1), clocacillin (1), dapson (17), hydroxychloroquine (2), indinavir (1), isoniazid (1), mebendazole (1), nifuroxazide (1), nitrofurantoin (1), norfloxacin (1), penicillin G-procaine (1), piperacillin (1), terbinafine (5), trimethoprim-sulfamethoxazole (3), vancomycin (5), zidovudine (2)
Anticonvulsants	Phenytoin (1/2)	Carbamazepine (4), lamotrigine (3)
Antineoplastics	Amygdalin (1/0)	Aminoglutethimide (2), flutamide (1), imatinib (3), nilutamide (1), rituximab‡ (25)
Antirheumatics	Infliximab (1/0), levamisole (2/6)	Gold (5), penicillamine (2), sulfasalazine (12)
Antithyroid drugs	Propylthiouracil (1/10)	Carbimazole (21), methimazole (55)
Cardiovascular drugs	Clopidogrel (1/0), methyldopa (1/0), ramipril (1/0), spironolactone (1/2)	Bepiridil (1), bezafibrate (1), captopril (9), metolazone (1), ticlopidine (15), vesnarinone (2)
Gastrointestinal drugs	Cimetidine (1/2), metoclopramide (1/0)	Famotidine (3), mesalazine (1), metiamide (4), omeprazole (2), pirenzepine (1), ranitidine (4)
Psychotropic drugs	Chlorpromazine (2/6), clozapine (4/49), fluoxetine (1/0)	Amoxapine (1), clomipramine (1), cyanamide (1), desipramine (1), dothiepin (1), doxepin (1), imipramine (1), indalpine (1), maprotiline (1), meprobamate (1), methotrimeprazine (1), mianserin (9), olanzapine (1), thioridazine (1), ziprasidone (1)
Other drugs	Calcium dobesilate (1/0), mebhydrolin (1/0)	Acetosulfone (1), actretin (1), allopurinol (1), chlorpropamide (2), deferiprone (2), prednisone (1), promethazine (1), riluzole (2), ritodrine (1), tolbutamide (1), yohimbine (1)

* At least 1 report with a definite relationship. The numbers in parentheses are the number of definite/probable reports.

† At least 1 report with a probable relationship, but no report with a definite relationship. The numbers in parentheses are the number of probable reports.

‡ For rituximab-induced, delayed-onset agranulocytosis, a plausible time relationship to drug administration was assumed if the last rituximab infusion was given within 6 months before onset of agranulocytosis.

Tableau XIII. Médicaments de causalité possible de neutropénie sévère ^[123]

Drug	Drug Causality	Author	Reference
Carbutamide	Possible	Schneider et al.	Dtsch Gesundheitsw. 1972;27:581-3. [PMID: 5040767]
Chlorpheniramine	Possible	Hardin	Ann Intern Med. 1988;108:770. [PMID: 3358582]
Colchicine	Possible	Ducoux et al.	Nephrol Dial Transplant. 1997;12:1541-2. [PMID: 9249813]
		Finklestein et al.	Gastroenterology. 1987;93:1231-5. [PMID: 3678740]
Erythromycin	Possible	Pastor et al.	DICP 1991;25:1136. [PMID: 1803807]
Etodolac	Possible	Cramer et al.	Ann Pharmacother. 1994;28:458-60. [PMID: 8038466]
Fluconazole	Possible	Wong-Beringer et al.	Pharmacotherapy. 2000;20:484-6. [PMID: 10772380]
Gentamicin	Possible	Chang and Reyes	JAMA. 1975;232:1154-5. [PMID: 1173620]
Mefloquine	Possible	Hernequin et al.	Lancet. 1991;337:984. [PMID: 1678070]
Methazolamide	Possible	Werblin et al.	JAMA. 1979;241:2817-8. [PMID: 448845]
Nifedipine	Possible	Bonadonna et al.	Nephron. 1987;47:306-7. [PMID: 3696336]
		Voth and Turner	Ann Intern Med. 1983;99:882. [PMID: 6651044]
Phenindione	Possible	Gupta et al.	J Indian Med Assoc. 1974;63:324-7. [PMID: 4452787]
Primidone	Possible	Laurenson et al.	Lancet. 1994;344:332-3. [PMID: 7914274]
Propranolol	Possible	Nawabi and Ritz	JAMA. 1973;223:1376-7. [PMID: 4739400]
Risperidone	Possible	Finkel et al.	Am J Psychiatry. 1998;155:855-6. [PMID: 9619165]
Sertraline	Possible	Trescoli-Serrano and Smith	Postgrad Med J. 1996;72:446. [PMID: 8935613]
Tamoxifen	Possible	Ching et al.	Lancet. 1992;339:940. [PMID: 1348345]

5.1.4 Caractéristiques cliniques

La neutropénie médicamenteuse est généralement suspectée lorsqu'une chute grave et soudaine de neutrophiles (PNN <500 /mm³) se produit peu après une exposition répétée à un médicament ou 5 à 7 jours après l'exposition avec un retour à la normale qui commence dans les jours qui suivent l'arrêt du médicament (**Fig. 24**). Cependant, des cas atypiques qui se caractérisent par une apparition tardée et d'autres qui peuvent être associés à un intervalle plus long avant la résolution de la neutropénie[6, 110].

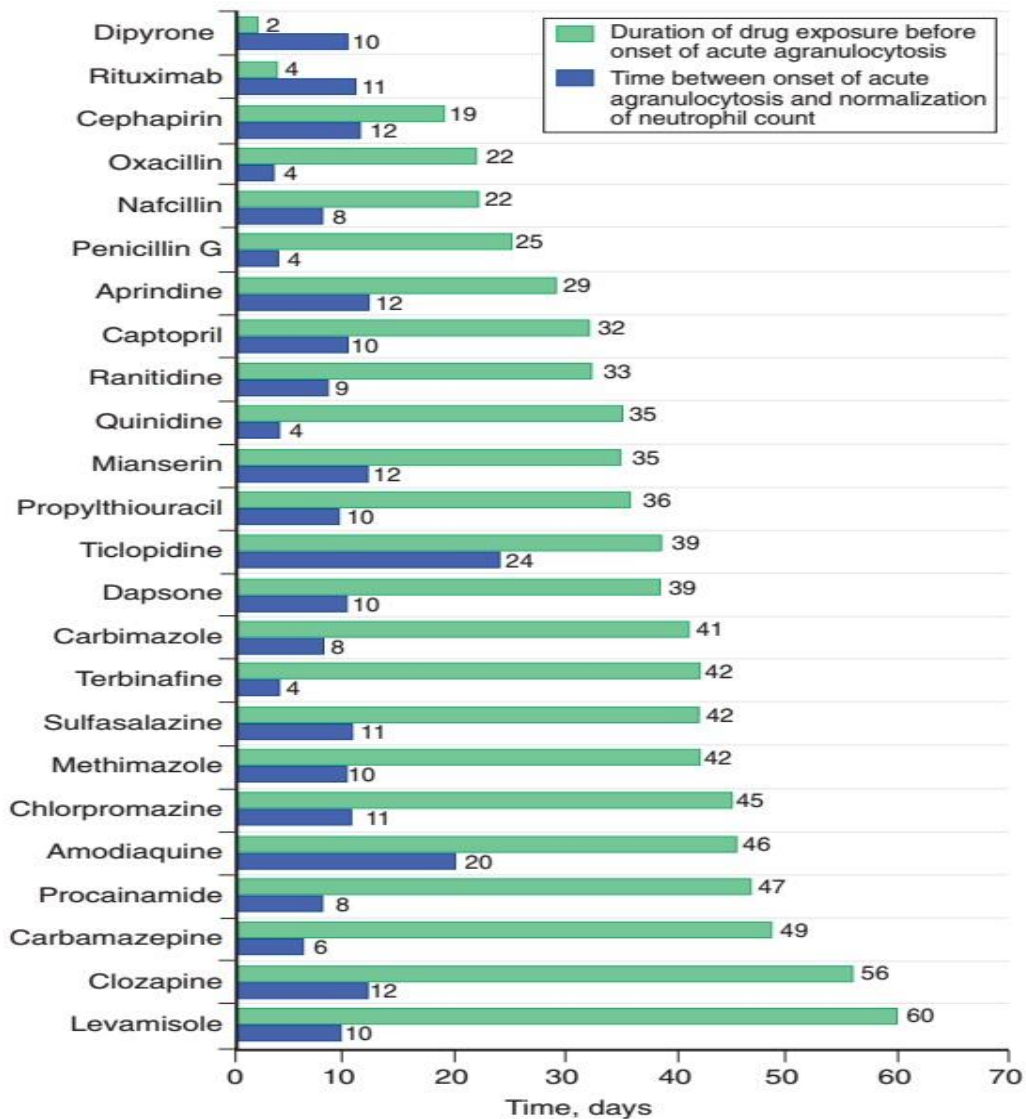


Figure 25: Durée médiane du traitement et neutropénie. Seuls les médicaments ayant plus de trois rapports précis ou probables de la durée entre le début de l'agranulocytose aiguë et la normalisation du nombre de neutrophiles et la durée du traitement avant l'apparition de l'agranulocytose aiguë ont été considérés^[6, 123]

Les critères d'imputabilité des médicaments responsables sont :

- (1) l'exposition au médicament soupçonné a précédé la neutropénie.
- (2) la résolution de la neutropénie était complète et maintenue après l'arrêt du médicament soupçonné.
- (3) le médicament soupçonné était le seul médicament utilisé avant le début de la neutropénie ou d'autres médicaments ont été poursuivis ou réintroduits après l'arrêt du médicament candidat avec un maintien de nombre de neutrophiles.
- (4) d'autres causes de neutropénie ont été exclues.[110]

La neutropénie médicamenteuse peut être asymptomatique et notée seulement comme une découverte accidentelle ou en raison d'une surveillance régulière de la numération formule sanguine ou de la numération formule leucocytaire ce qui rend le diagnostic est difficile. Dans le cas neutropénie médicamenteuse d'origine immunologique, la moelle osseuse montre généralement une cellularité normale ou une hypo-cellularité modérée avec un nombre de cellules précurseurs myéloïdes diminuées ou absentes, ou peut être hypercellulaire avec un arrêt de maturation des neutrophiles.

Les symptômes incluent, sans s'y limiter, la fièvre, les frissons, les maux de gorge non spécifiés et les myalgies ou les arthralgies. Pour les patients qui sont asymptomatiques, la continuation du traitement par le médicament soupçonné dépend des risques relatifs de neutropénie vs les conséquences cliniques de l'arrêt d'un médicament probablement essentiel. Si l'administration du médicament se poursuit, le nombre des PNN doit être surveillé pour éviter une éventuelle progression vers l'agranulocytose[6, 33, 123]

Une fois que la neutropénie se produit, la mesure thérapeutique la plus efficace est le retrait du médicament causal non essentiel, en particulier les médicaments les plus fréquemment associés à la neutropénie, mais son identification peut être difficile chez les patients polymédiqués. Habituellement, la neutropénie se résoudra rapidement après le retrait du médicament en cause. Si la neutropénie ne s'améliore pas avec le retrait du médicament et que le patient est symptomatique avec une infection ou une stomatite, il faut prendre en compte l'administration de G-CSF. Un traitement complémentaire consiste en des soins de soutien pour les complications telles que la fièvre et les infections, qui peuvent inclure des analgésiques et des antibiotiques pour les infections sévères et des agents antifongiques pour les

infections fongiques. Sans traitement, les patients peuvent éprouver des infections graves, une septicémie et un choc septique qui peuvent entraîner la mort dans 2 à 10 % des cas[125, 126]. Pour les patients qui sont asymptomatiques, la continuation du traitement par le médicament soupçonné dépend des risques relatifs de neutropénie vs les conséquences cliniques de l'arrêt d'un médicament probablement essentiel. Si l'administration du médicament se poursuit, le nombre des PNN doit être surveillé pour éviter une éventuelle progression vers l'agranulocytose[6, 110, 123].

5.1.5 Neutropénie fébrile

Malgré des avancées majeures dans la prévention et le traitement, la neutropénie fébrile (NF) demeure l'une des complications les plus préoccupantes de la chimiothérapie anticancéreuse et constitue une cause majeure de morbidité, d'utilisation des ressources de santé et d'efficacité compromise par les retards et les réductions de chimiothérapie. La mortalité des NF a diminué régulièrement mais reste significative.

5.1.5.1 Définitions

La neutropénie fébrile est définie comme la conjonction d'une fièvre (deux températures mesurées à 1 heure d'intervalle au-dessus de 38 °C ou une mesure au-dessus de 38,3 °C) et d'une leuconeutropénie (leucocytes inférieurs à 1000/mm³ ou polynucléaires neutrophiles inférieurs à 500/mm³) avérée ou attendue dans les 48 heures [127]. Comme toute définition, celle-ci souffre de limites. D'une part, elle paraît trop exclusive puisqu'elle ne prend pas en compte les patients septiques non fébriles, la fièvre n'étant que l'un des éléments du sepsis ne reflétant pas forcément la sévérité [128, 129]. D'autre part, elle semble approximative, puisqu'elle laisse au clinicien l'appréciation du risque de neutropénie à venir. Des études déjà anciennes ont montré qu'il existait une relation entre le risque infectieux et la neutropénie. Chez les patients présentant une leucémie aiguë, un seuil de 1000 PNN/mm³ était discriminant. Des patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein avaient un risque infectieux accru à partir de 500 PNN/mm³. La réponse aux antibiotiques était moins bonne en dessous si les patients avaient moins de 100 PNN/mm³. Il est également défini que le risque d'infection est d'autant plus grand que l'installation de la neutropénie est rapide. De plus, une

neutropénie durant plus de dix jours est considérée à haut risque d'infection, avec l'émergence de pathogènes particuliers, tels *Aspergillus* [86].

La neutropénie fébrile peut entraîner un retard d'administration et/ou une réduction de dose de chimiothérapie, et donc influencer sur l'évolution de la maladie[84].

5.1.5.2 Facteurs prédisposants

Les facteurs prédisposant à la neutropénie sont aujourd'hui identifiés. Ainsi, une liste exhaustive des traitements anticancéreux et de leur risque hématologique est tenue à disposition des prescripteurs [130]. Un traitement est considéré à haut risque d'aplasie s'il induit plus de 20 % de neutropénie, intermédiaire entre 10 et 20 %, faible à moins de 10 %. Ce risque est théorique et correspond aux données de la littérature lors des essais thérapeutiques dans des populations sélectionnées. Si la survenue d'une neutropénie est intimement liée au traitement anticancéreux, elle dépend également de la maladie [91]. Un cancer métastatique ou échappant au traitement développe plus volontiers une neutropénie [131]. Une maladie oncohématologique, de par l'atteinte médullaire et le traitement volontiers agressif, est plus souvent pourvoyeuse de neutropénie [91]. Des épisodes antérieurs de neutropénie fébrile accroissent également le risque d'un nouvel épisode [132]. Enfin, l'état physiologique et les comorbidités du patient ont un impact sur la survenue d'une neutropénie. La dénutrition, l'âge (plus de 65 ans) [133, 134], une maladie chronique rénale, hépatique ou cardiaque [132] favorisent la survenue de cette complication.

Les oncohématologues ont développé des stratégies pour limiter la survenue d'une neutropénie. Ces stratégies reposent sur l'évaluation du risque en intégrant les trois dimensions que sont les caractéristiques de la maladie cancéreuse, le traitement, le patient. Le risque identifié détermine la pertinence de la prescription de facteurs de croissance hématopoïétiques agissant sur la lignée myéloïde, ces produits ayant prouvé leur efficacité en prophylaxie de la survenue d'une neutropénie. Ces prescriptions font l'objet de recommandations formalisées par des algorithmes décisionnels régulièrement remis à jour [130].

5.1.5.3 Données microbiologiques

Les données expérimentales permettent de mieux comprendre les éléments clinicobiologiques qui caractérisent la neutropénie fébrile. Les modèles animaux de neutropénie fébrile ont certes une mortalité supérieure aux témoins, mais pour un inoculum bactérien moins important, volontiers plurimicrobien, dont la porte d'entrée peut être le tube digestif dont la barrière muqueuse est lésée, réalisant un modèle de translocation bactérienne. Il a été estimé que la recherche microbiologique était négative dans 60 % des neutropénies fébriles, retrouvait un germe dans 10 % ; un foyer infectieux sans documentation microbiologique a été détecté dans 30 %. À titre indicatif, le **Tableau XII** rapporte la répartition dans une population de patients avec une neutropénie fébrile.

Les portes d'entrée classiquement décrites sont : Le tube digestif dans son ensemble, incluant la cavité buccale, les arcades dentaires, jusqu'à l'anus, les tissus mous et la peau, notamment par la présence de dispositifs de perfusion implantables, les voies respiratoires et le tractus urinaire.

La flore retrouvée est volontiers communautaire ; ainsi, les germes le plus fréquemment retrouvés sont ceux des patients non immunodéprimés. Cependant, la présence de matériel invasif et la rupture des barrières naturelles prédisposent à ce que des germes de la flore commensale se comportent en pathogènes opportunistes. De plus, l'épidémiologie des agents infectieux varie avec le temps, les modifications de la population cible, la pression antibiotique, l'évolution des techniques et des pratiques.

Tableau XIV. Répartition des causes de fièvre sur 784 épisodes de neutropénie fébrile faisant suite à une chimiothérapie anticancéreuse^[86]

Étiologie de la fièvre	Nombre (%)
<i>Fièvre d'origine indéterminée</i>	380 (48)
<i>Infection prouvée cliniquement</i>	82 (11)
<i>Fièvre avec identification d'un micro-organisme</i>	322 (41)
<i>Bactériémie</i>	198 (25)
Bactéries à Gram négatif	69 (9)
– <i>Escherichia coli</i>	26 (3)
– Autres entérobactéries	23 (3)
– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (2)
– Autres bactéries à Gram négatif	7 (1)
Bactéries à Gram positif	107 (13)
– <i>Staphylococcus aureus</i>	11 (1)
– Staphylocoque à coagulase négative	47 (6)
– <i>Streptococcus viridans</i>	35 (4)
– Autres bactéries à Gram positif	14 (2)
Plurimicrobien	17 (2)
Non identifié	5 (1)
<i>Hors bactériémie</i>	124 (16)

Jusque dans les années 1980, les bacilles à Gram négatif prédominaient. Cette tendance s'est aujourd'hui inversée. Les données plus récentes nous apprennent que les cocci à Gram positif sont majoritairement représentés, au premier plan desquels *Staphylococcus*, avec une large prédominance de staphylocoques à coagulase négative. Les bacilles à Gram négatif sont au second rang, avec une prépondérance d'*Escherichia coli*. S'agissant de patients fréquemment hospitalisés, sujets à des manœuvres invasives, ayant bien souvent subi une chirurgie et chez lesquels existe une pression de sélection antibiotique, le risque de développement d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* et à germes résistants ou multirésistants est très présent. Cette donnée est à intégrer dans le raisonnement anti-infectieux.

La majorité des fièvres survenant en cours de neutropénie ne sont pas documentées, malgré des explorations microbiologiques bien menées. Dans le contexte de l'immunodépression, il n'est cependant pas concevable à ce jour de limiter la mise en route d'une antibiothérapie. Le fait d'obtenir des hémocultures négatives ne permet aucunement de

s'affranchir d'une bactériémie. En effet, les hémocultures sont positives dans 23 % des cas au seuil d'une colonie bactérienne par millilitre, et dans 60 % pour dix colonies par millilitre. Dans les conditions d'inoculum faible et à germes multiples, telles que se présentent les infections lors de neutropénies fébriles, il est donc possible d'être dans une situation d'infection bactérienne systémique avec des seuils de détection usuels en microbiologie. De plus, les agents pathogènes peuvent être non bactériens.

Dans la majorité des situations, une hypothèse virale ou fongique ne doit pas être évoquée. Cependant, les infections à Cytomégalovirus, *Candida* et *Aspergillus* ne sont pas exceptionnelles, et doivent être évoquées si le patient ne répond pas à une antibiothérapie bien menée, en présence de signes cliniques ou iconographiques évocateurs, ou si l'un de ces pathogènes est retrouvé[86].

Aucun germe n'est donc identifié dans la majorité des cas de NF, ce qui n'exclut pas une source infectieuse. Cependant, des données récentes émettent l'hypothèse que les traitements cytotoxiques, à l'origine d'une lyse cellulaire massive, pourraient induire la libération de cytokines plasmatiques. Celles-ci pourraient provoquer un syndrome inflammatoire systémique, mimant un sepsis en l'absence d'agent infectieux[135].

5.2 Neutropénie infectieuse

Les infections virales, bactériennes et parasitaires peuvent tous provoquer une neutropénie par divers mécanismes (**Tableau XIII**)[32, 136], les infections virales sont la cause la plus fréquente de la neutropénie et c'est surtout chez les enfants et les jeunes adultes en raison de l'incidence accrue des infections virales impliquées dans cette population [64, 137]. Les virus qui causent généralement une neutropénie aiguë comprennent les virus de la grippe A et B, les Adénovirus, le Virus Respiratoire Syncytial, les Entérovirus, l'Epstein-Barr virus (EBV), le CMV, le Virus Herpétique Humain de type 6 (VHH6), la rougeole, la rubéole et la varicelle. Le parvovirus B19 (PVB-19) et les Hépatites A et B peuvent également provoquer une neutropénie, mais sont plus fréquemment associés à l'aplasie des globules rouges pur ou aux cytopénies multiples, respectivement[64, 137, 138].

La neutropénie aiguë associée aux infections virales se produit souvent au cours de la première période de 24 à 48 heures et persiste généralement pendant 3 à 8 jours, ce qui correspond généralement à la période de virémie. La neutropénie est liée à la redistribution induite par le virus des neutrophiles du pôle circulant vers le pôle marginal[138]. De plus, la séquestration splénique pourrait également jouer un rôle puisque les cytopénies surviennent surtout chez les patients ayant une rate fonctionnelle[139]. Une neutropénie significative peut également être associée à des infections sévères bactériennes, protozoaires et fongiques. Une neutropénie chronique accompagne souvent l'infection par EBV, CMV ou le VIH [138]. En outre, plusieurs virus (EBV, CMV, HHV6, PVB-19, ...) sont considérés comme agents responsables d'un syndrome d'activation macrophagique qui provoque une neutropénie[140].

Tableau XV. Principales infections responsables d'une neutropénie ^[32]

Virus	Virus de l'immunodéficience humaine Parvovirus Varicelle/Zona Hépatite A, B, C Rougeole, rubéole, oreillons Influenzae Dengue Poliomyélite, entérovirus Fièvre jaune Virus d'Epstein-Barr Cytomégalovirus
Parasites	Leishmaniose Paludisme
Bactéries	Typhoïde Brucellose Septicémie à germes à Gram négatif Mycobactéries
Mycoses	Histoplasmosse
Rickettsies	Typhus Fièvre des montagnes Rocheuses

La neutropénie associée au Syndrome d'Immunodéficience acquise (SIDA) est assez fréquente, ces causes sont multifactorielles et provient probablement d'une combinaison de la suppression virale de la moelle osseuse, de la destruction des neutrophiles par les anticorps, des troubles auto-immuns liés au VIH, l'utilisation d'agents myélotoxiques pour le traitement et la complication des infections secondaire. La malnutrition peut également contribuer au développement de la neutropénie chez les personnes infectées par le VIH (**Tableau XIV**). Une augmentation de la prévalence et de la sévérité de la neutropénie est généralement observée à des stades avancés du SIDA. Le déclin de la défense phagocytaire des neutrophiles en combinaison avec l'échec de l'immunité adaptative rend l'hôte hautement susceptible de développer des infections secondaires fatales. La neutropénie et la myélosuppression limitent également l'utilisation de nombreux agents antimicrobiens pour le traitement des infections causées par le VIH et les pathogènes opportunistes [141, 142].

Tableau XVI. Causes of neutropenia in HIV infection^[141]

Cause	Potential mechanism
HIV toxicity to HSPCs*	HIV infection and replication in HSPCs Cytotoxicity of HIV proteins including gp120, Nef, Gag p24 and Tat
Impairment of hematopoietic niche	HIV infection of niche cells Local production of HIV by infected niche cells Impairment of niche cell-cell contact support to hematopoiesis Disruption of hematopoietic growth factor and cytokine environment in the niche network
Autoimmune disorders	Generation of anti-neutrophil autoantibodies
Marrow toxicity of secondary infections	Invasion of the bone marrow by pathogens responsible for secondary infections Increase in peripheral destruction of granulocytes
Hemophagocytic syndrome	Activation of histiocytes and phagocytosis of hematopoietic precursor cells
Therapeutic agents with myelotoxicity	Cytotoxicity to HSPCs
Confounding factors such as alcohol abuse	Cytotoxicity to HSPCs Disruption of hematopoietic niche environment

* HSPCs : Hematopoietic Stem / Progenitor Cells

La leucocytose neutrophile avec un nombre élevé des métamyélocytes et des neutrophiles immatures : Left-shift des neutrophiles qui traduit un virage à gauche de la formule d'Arneth, est une réponse habituelle à une infection bactérienne[6, 143]. Certaines infections, cependant, telles que la fièvre typhoïde, l'entérite Shigella, la brucellose, la tularémie, la tuberculose et la légionellose sont souvent associées à la neutropénie. En cas des infections bactériennes aiguës, la neutropénie peut se produire comme résultat de la consommation des PNN dans la réponse inflammatoire qui dépasse la capacité de la moelle osseuse pour générer de nouvelles cellules. Une situation clinique commune dans laquelle se produit cette complication est la bactériémie et le choc septique chez les personnes en bonne santé. La pneumonie à pneumocoque chez les patients souffrant d'alcoolisme provoque également ce problème car l'infection peut être grave et l'alcool nuit à la production et au déploiement des neutrophiles[136]. La septicémie bactérienne est une cause particulièrement grave de neutropénie, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants, les prématurés sont particulièrement enclins à épuiser leur réserve de moelle et à succomber rapidement au sepsis bactérien.

Les infections parasitaires provoquant une splénomégalie (par exemple, le paludisme et la leishmaniose viscérale) peuvent provoquer une neutropénie due à une séquestration splénique des cellules.

D'autres organismes, tels que *Rickettsia* (surtout *Rickettsia rickettsii*, la cause de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses), *Francisella tularensis* bactérie intracellulaire qui cause la tularémie, et *Bartonella*, qui infectent les cellules endothéliales vasculaires et médullaires provoquent une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie [54, 137, 144]. En cas d'infections avec ces organismes, on pense que les neutrophiles circulants deviennent adhérents aux cellules endothéliales infectées et endommagées. Ils peuvent également être piégés dans les facteurs de coagulation activés déposés le long de ces surfaces endommagées [54, 136].

Le premier problème lors de l'évaluation des patients atteints de neutropénie infectieuse est de déterminer si le problème principal - l'infection - est la seule cause de la neutropénie. Chez ces patients, d'autres causes, y compris les maladies hématologiques primaires et les réactions contre les médicaments ou les toxines (y compris l'alcool), doivent être envisagées avant d'attribuer la neutropénie directement à l'infection du patient. Le traitement est alors dirigé vers l'infection et la résolution de l'infection devrait aboutir à la résolution de la neutropénie[136].

La neutropénie peut se produire comme une complication des traitements antiviraux, y compris le gangciclovir pour le traitement de l'infection à CMV ou les sulfamides pour *Pneumocystis carinii*, mais la disponibilité de thérapies antivirales améliorées a considérablement réduit ce problème[145].

5.3 Neutropénies immunes

Les neutropénies immunes sont habituellement associées à la présence d'anticorps anti-neutrophiles en circulation, qui peuvent servir de médiation à la destruction des neutrophiles par lyse médiée par le complément ou par phagocytose splénique de neutrophiles opsonisés ou par apoptose accélérée de neutrophiles matures ou de précurseurs myéloïdes[64].

5.3.1 Neutropénies auto-immunes

Les neutropénies auto-immunes (NAI) sont primitives, relativement rares chez l'adulte, ou secondaires, ces dernières sont probablement sous-estimées. Elles sont principalement associées à des maladies auto-immunes, des hémopathies, et plus rarement aux déficits immunitaires primitifs ou à certains médicaments ou infections. Les NAI primitives, bénignes et transitoires, le diagnostic biologique en étant difficile. La neutropénie auto-immune peut présenter une évolution aiguë ou chronique. La neutropénie aiguë dure par définition moins de 3 mois. Cette dernière s'explique principalement par les mécanismes induits par des médicaments à l'âge adulte et par des infections virales pendant l'enfance. La neutropénie chronique est rare mais peut être associée à diverses conditions cliniques.

Les principales étiologies des NAI sont résumées dans le (**Tableau XV**). Dans la plupart des cas, la NAI est peu ou pas symptomatique. Elle peut néanmoins chez une minorité de patients, se compliquer d'infections et justifier une prise en charge spécifique[146, 147].

Tableau XVII. Étiologies des neutropénies auto-immunes^[147]

<i>Acute autoimmune neutropenia</i>	Drug-related neutropenia
	Infections related neutropenia: influenza, HHV-6, enterovirus, parvo B19, VHC, VHB, EBV, CMV, HIV
<i>Chronic autoimmune neutropenia</i>	
Primary autoimmune neutropenia	
Secondary autoimmune neutropenia	Related to AI diseases: RA and FS, SLE, SS
	Related to hematological malignancies: LGL leukemia, CLL, Waldenström macroglobulinemia, Hodgkin lymphoma
	Related to solid tumors: thymoma
	Related to immunodeficiency syndromes: APLS, CVID

AI: autoimmune; **ALPS:** lymphoproliferative syndrome with autoimmune manifestations; **CMV:** cytomegalovirus; **CLL:** chronic lymphocytic leukemia; **CVID:** common variable immunodeficiency; **EBV:** Epstein–Barr virus; **FS:** Felty syndrome; **HHV-6:** human herpes virus-6; **HIV:** human immunodeficiency virus; **LGL:** large granular lymphocyte; **RA:** rheumatoid arthritis; **SLE:** systemic lupus erythematosus; **SS:** Sjögren syndrome; **Viral hepatitis B (VHB);** Viral hepatitis C (**VHC**).

5.3.2 Physiopathologie de la neutropénie auto-immune

La neutropénie auto-immune acquise est caractérisée par la présence d'anticorps, habituellement de type immunoglobuline G (IgG) dirigées contre des antigènes spécifiques de PNN. Ces auto-anticorps agglutinent les neutrophiles, qui sont ensuite phagocytés. Ces neutrophiles opsonisés sont éliminés de la circulation par la rate et par divers tissus contenant des cellules phagocytaires. Il existe également des mécanismes centraux pour la neutropénie immunitaire : les lymphocytes de patients atteints du syndrome de Felty ou du lupus systémique ont montré qu'ils inhibaient progéniteurs de granulocytes. De plus, une cytotoxicité et une production d'IFN- γ ont été détectées chez ces patients^[147]. Il n'y a pas de corrélation directe entre la quantité d'autoanticorps et le degré de neutropénie. Cette observation s'explique par l'activation du complément, qui amplifie la destruction des neutrophiles^[148]. En outre, les anticorps peuvent être dirigés contre un progéniteur ou une cellule mature. Plus la cellule ciblée est jeune, plus la neutropénie sera sévère ^[149-151]. Enfin, les anticorps anti-neutrophiles peuvent affecter les fonctions des neutrophiles de manière qualitative en provoquant une réponse défectueuse à la chimiotaxisme^[152].

5.3.2.1 Antigènes des polynucléaires neutrophiles

Les antigènes du polynucléaire neutrophile sont regroupés dans le système *human neutrophil antigen* (HNA). Le système HNA comprend à l'heure actuelle sept antigènes regroupés dans cinq groupes antigéniques. Ces groupes sont numérotés de 1 à 5, selon le numéro correspondant à la glycoprotéine sur laquelle se situe l'antigène. Par exemple le récepteur IIIb pour le fragment Fc des immunoglobulines G est codé par le numéro 1 (RFcγIIIb = HNA-1). Les différents polymorphismes de la même glycoprotéine sont désignés par ordre alphabétique, suivant l'ordre chronologique de leur découverte. L'ensemble des antigènes du polynucléaire neutrophile est présenté dans le **Tableau XVI [146]**.

Le groupe le plus important est le HNA-1, correspondant au RFcγIIIb. Cette glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines, forme le complexe CD16b. Elle est liée à la membrane cellulaire par une ancre glycosylphosphatidylinositol (GPI) ce qui lui confère une grande mobilité latérale. Les variations de poids moléculaire entre les différents isoformes sont liées au degré de N-glycosylation de la protéine. Physiologiquement le RFcγIIIb est un récepteur de faible affinité pour les IgG1 et IgG3, ne liant que les IgG polymériques. Il est impliqué dans la clairance des complexes immuns ainsi que dans la phagocytose de microorganismes opsonisés. Son expression a lieu tardivement dans la maturation granulocytaire et il n'est retrouvé qu'à partir du stade métamyélocytaire. Il existe également sous forme intracellulaire, au sein de petites vésicules. Le groupe HNA-1 est impliqué dans les NAI mais également dans les neutropénies allo-immunes (neutropénie néonatale allo-immunes, syndrome de détresse respiratoire aiguë associé à la transfusion sanguine ou *Transfusion related acute lung injury* (TRALI), rattachées à l'existence de polymorphismes du récepteur. Le RFcIIIb semble également impliqué dans la formation de néo-antigènes responsables de neutropénies immunes médicamenteuses [153].

Tableau XVIII. Antigènes des polynucléaires neutrophiles^[146]

Groupe antigénique	Glycoprotéine portant l'antigène	CD	Antigène	Ancien nom	Allèle
HNA-1	Récepteur FcγIIIb	CD16b	HNA-1a	NA1	FCGR3B*01
			HNA-1b	NA1	FCGR3B*02
			HNA-1c	SH	FCGR3B*03
HNA-2	Glycoprotéine NB1	CD177	HNA-2	NB1	Inconnu
HNA-3	Inconnue		HNA-3a	5b	Inconnu
HNA-4	MAC-1, CR3, M2-intégrine	CD11b	HNA-4a	MART	ITGAM*01
HNA-5	LFA-1, 12-intégrine	CD11a	HNA-5a	OND	ITGAL*01

HNA-2 étant défini par des iso-anticorps produits par des individus dont les polynucléaires neutrophiles (PNN) n'expriment pas cette glycoprotéine, il est impossible de préciser l'allèle de façon catégorique. **HNA** : human neutrophil antigen ; **LFA-1** : leukocyte functional antigen-1 ; **ITGAM*01** : integrin, alpha M ; **ITGAL*01** : integrin, alpha L.

Le système HNA-2 correspond à la glycoprotéine CD177, impliquée dans l'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales via l'interaction avec la molécule d'adhésion cellulaire endothéliale plaquettaire [PECAM] -1 (CD31). Les anticorps anti-HNA-2 sont rencontrés au cours des neutropénies néonatales iso-immunes, dans le TRALI, dans les allo-immunisations secondaires aux greffes de moelle osseuse ainsi que dans les neutropénies immunes médicamenteuses. L'antigène HNA-3a, de fonction encore inconnue, est particulièrement impliqué dans le TRALI. L'antigène HNA-4a (CD11b / CD18) peut induire la formation d'allo-anticorps responsables de neutropénies néonatales allo-immunes, ainsi que la formation d'auto-anticorps. Aucune neutropénie n'a encore été associée à la présence d'anticorps anti-HNA-5a (CD11a / CD18). Des anticorps anticytoplasme (ANCA) des PNN peuvent être détectés au cours de NAI[146].

5.3.2.2 Neutropénie auto-immune primitive

La neutropénie est qualifiée de primitive dès lors qu'aucune autre maladie ne lui est associée. Elle résulte de la production d'auto-anticorps principalement dirigés contre le groupe HNA-1 (RFcγIIIb), et surtout contre l'antigène HNA-1a [154]. Ces anticorps sont responsables d'une destruction excessive des PNN en périphérie. Cette forme de neutropénie est essentiellement pédiatrique. Elle constitue la cause principale de neutropénie du jeune enfant avec une incidence estimée autour de 1/100 000 [155].

Il s'agit de la plus fréquente cause de neutropénie chronique de l'enfant, plus connue sous le nom de neutropénie chronique bénigne. Cette neutropénie, isolée, est le plus souvent découverte au cours d'un épisode infectieux de gravité modérée. Une monocytose, une éosinophilie, une splénomégalie de taille modérée peut être retrouvées. Cette neutropénie est permanente, tout au moins sur une période d'observation de plusieurs mois, usuellement très profonde, mais sa tolérance est le plus souvent bonne. Dans une série de 240 cas, huit septicémies (soit 3%) ont été enregistrées. Dans cette série, un décès consécutif aux infections pulmonaires répétées a été observé [155]. Le myélogramme montre une hyperplasie de la lignée granuleuse avec parfois un blocage tardif. La présence d'une macrophagie des polynucléaires intramédullaires a été décrite et constitue un élément positif en faveur de ce diagnostic. La détection des anticorps anti-polynucléaires nécessite des examens répétés (environ 75% des cas sont détectés lors d'un premier examen). Plusieurs techniques sont utilisables (détection de l'anticorps circulant ou des anticorps adhérent aux polynucléaires).

Le processus auto-immun met en cause une des glycoprotéines membranaires du polynucléaire. Celle le plus fréquemment impliquée est le récepteur aux fragments constants des gammaglobulines (RFcγIIIb) ou CD16, qui sont présent sous forme de deux allèles (HNA-1a et HNA-1b, anciennement NA 1 et NA 2) codominants. Le RFcγIIIb présente d'autres expressions antigéniques dont l'antigène HNA-1c (anciennement SH), impliqué dans les neutropénies auto-immunes.

D'autres systèmes glycoprotéiques sur la membrane du polynucléaire existent, mais déterminent plus rarement des neutropénies. La présence d'anticorps contre ces antigènes entraîne en général uniquement une diminution du nombre des polynucléaires circulants par diminution de leur durée de vie, mais les conséquences infectieuses s'avèrent très limitées,

probablement du fait que les réserves médullaires ne sont pas altérées par ce processus auto-immun.

La régression de la neutropénie est observée spontanément dans un délai de 12 à 24 mois, exceptionnellement jusqu'à 36 mois. La neutropénie est le plus souvent isolée, rarement associée à d'autres pathologies auto-immunes ou à un déficit immunitaire. Elle peut être liée à une infection par le parvovirus et dans ce cas la spécificité anti- HNA-1a est retrouvée.⁴³ Une infection récente à cytomégalovirus est parfois retrouvée[156].

La forme de l'adulte diffère de celle de l'enfant par une plus grande sévérité clinique. L'aspect cytologique montre parfois un blocage précoce de la maturation de la lignée granuleuse. Surtout, les frontières de la neutropénie auto-immune, de la neutropénie idiopathique et de la neutropénie associée à une prolifération de grands lymphocytes granuleux apparaissent encore très floues chez l'adulte[157, 158].

Elle est essentiellement diagnostiquée entre cinq et 15 mois (âge moyen de découverte : 8 mois). La neutropénie est généralement modérée à profonde, pouvant s'accompagner dans 30 % des cas d'une monocytose. Les infections associées sont généralement bénignes, les formes sévères représentant 8 % dans la série de Bux et al. [155]. Cette maladie est le plus souvent spontanément régressive. Aucun traitement de fond n'est habituellement nécessaire. En cas d'infection sévère, le granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) associé aux antibiotiques est rapidement efficace. Les neutropénies néonatales allo-immunes, les neutropénies cycliques et les neutropénies congénitales sévères représentent les principaux diagnostics différentiels.

Chez l'adulte, les NAI primitives sont rares. Elles constituent généralement une affection chronique qui touche la femme dans 70 % des cas. Elles ne sont pas spontanément résolutes, mais leur évolution est le plus souvent bénigne. Les anticorps anti-neutrophiles ne sont trouvés que dans 35 % des cas, et il s'agit d'un diagnostic d'élimination. L'aspect cytologique montre parfois un blocage précoce de la maturation de la lignée granuleuse. Surtout, les frontières de la neutropénie auto-immune, de la neutropénie idiopathique et de la neutropénie associée à une prolifération de grands lymphocytes granuleux apparaissent encore très floues chez l'adulte[157, 158].

5.3.2.3 Neutropénies auto-immune secondaires

Elles représentent la majorité des formes de NAI chez l'adulte. L'origine de la neutropénie est généralement multifactorielle, elles peuvent être liés à des maladies auto-immunes, à des affections hématologiques, à des tumeurs solides ou à des syndromes de carence immuno-logique. Les auto-anticorps ne constituant qu'une des causes de la neutropénie. Les auto-anticorps anti-neutrophiles présentent dans ce cas une activité pan-RFcIIIb (pan-CD16b). La plupart du temps le traitement de la neutropénie est celui de la maladie sous-jacente[146, 147].

5.3.2.3.1 Neutropénies auto-immunes liés aux maladies auto-immunes

Les trois principales maladies auto-immunes associées à la neutropénie auto-immune sont dans l'ordre de la fréquence décroissante : la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique et le syndrome de Sjögren (SS).

- ***La Polyarthrite Rhumatoïde (PR)***

L'association d'une neutropénie inexplicée à une splénomégalie au cours d'une polyarthrite rhumatoïde, généralement séropositive et destructrice, définit le syndrome de Felty[159]. Plusieurs études conviennent que l'absence de splénomégalie ne modifie pas le profil du patient. Ce syndrome reste rare, décrit dans les anciennes séries dans 1 à 3% de la PR. Il concerne préférentiellement les femmes[160]. La synovite et la destruction des articulations sont généralement les plus sévères. L'apparition de FS est généralement un signe de détérioration de la PR. La neutropénie est souvent inférieure à $1000 / \text{mm}^3$ et augmente le risque infectieux. Les patients contractent plus d'infections respiratoires et cutanées. Il est souvent associé à des titres élevés de facteurs rhumatoïdes et de facteurs antinucléaires.

La neutropénie associée à la PR est due à la combinaison de facteurs périphériques et centraux. Les anticorps anti-neutrophiles se retrouvent chez 30 à 60% des patients, mais leur spécificité est difficile à établir en raison de la présence concomitante de complexes immuns circulants. Il a été suggéré que la cible des anticorps anti-neutrophiles pourrait être l'antigène du facteur d'élongation nucléaire-1A-1 (eEF1A-1). Il a été démontré que pendant l'apoptose, l'eEF1A-1 est transféré du noyau vers la membrane cellulaire. Ce processus peut expliquer le

mécanisme par lequel ces anticorps se lient aux membranes neutrophiles. Cette constatation doit être validée. Une équipe allemande a décrit la présence d'anticorps anti-G-CSF dans le sérum de ces patients, ce qui pourrait induire un arrêt de maturation de la granulopoïèse.

Le rôle de la rate dans le syndrome de Felty est encore discuté. L'analyse prospective de 27 patients splénectomisés n'a montré aucun argument pour la séquestration ou la destruction de neutrophiles matures. Aucune preuve de leukophagocytose n'a été observée dans aucun des cas. Enfin, le degré de neutropénie ne correspond pas au degré de splénomégalie contrairement à l'anémie et à la thrombocytopénie[161]. D'autre part, si la rate n'est pas un acteur direct de la neutropénie, il est évident qu'elle joue un rôle immunologique. L'histopathologie de la rate en cas de syndrome de Felty a révélé des centres germinatifs hyperplasiques avec des cellules plasmatiques sinusoïdales accrues et des immunoblastes, qui sont les caractéristiques morphologiques de la sécrétion active d'immunoglobulines. La neutropénie est également due à des mécanismes centraux. L'analyse de la moelle osseuse de FS est très hétérogène. Une majorité de patients semble présenter une hyperplasie myéloïde avec une maturation caractérisée par un Left-shift des neutrophiles, ce qui peut expliquer une destruction périphérique prédominante. La granulopoïèse pourrait être inhibée par les lymphocytes T cytotoxiques[159]. Le point le plus important est que dans plus de 40% des cas, une expansion clonale de cellules T est détectée chez des patients neutropéniques avec apparition d'une prolifération de grands lymphocytes granuleux (GLG) [161, 162].

Le traitement de la neutropénie associée à la PR est empirique. La plupart des experts recommandent l'utilisation d'une faible dose orale de méthotrexate comme traitement de première intention[163, 164]. Rituximab a été essayé dans cette indication et une revue systématique de la littérature rapporte une amélioration du nombre de neutrophiles chez 5 patients sur 8 après le premier cycle de traitement. Après un suivi médian de 9 mois (portée, 6-14), un seul sur les 5 patients récidive. Le même rapport rapporte une défaillance systématique du traitement anti-TNF α dans cette indication[165].

- ***Le Lupus érythémateux systémique***

Une neutropénie modérée est observée chez la moitié des patients atteints de lupus systémique (LS). Les neutropénies secondaires au LS présentent un facteur de risque important de susceptibilité aux infections bactériennes. Plusieurs mécanismes ont été identifiés dans la physiopathologie des neutropénies. Les anticorps anti-neutrophiles sont présents chez environ deux tiers des patients sans que leur présence ne soit corrélée à celle d'une neutropénie. Une des explications possibles serait que le déficit fonctionnel du système phagocytaire au cours du LS, permettrait aux cellules opsonisées de rester plus longtemps dans la circulation[151].

Kurien et al. ont montré in vitro la spécificité des autoanticorps anti-SSA (Ro) dans la neutropénie de LS. On a constaté une augmentation de l'apoptose des neutrophiles à médiation par Fas chez les patients neutropéniques de LS. Ils présentent également une diminution de la clairance de ces neutrophiles apoptotiques par les macrophages[166]. L'importance de l'apoptose des neutrophiles est corrélée à l'activité de la maladie, il pourrait être le début initial de la synthèse d'anticorps par la présentation membranaire de composants antigéniques [167]. L'hypoplasie de la moelle et l'apoptose médiée par Fas des cellules progénitrices hématopoïétiques CD34 + sont également corrélées aux cytopénies associées au LS, cependant, la corrélation entre le niveau de neutropénie et le degré d'apoptose n'a pas été démontrée. Dans la pratique clinique, la principale cause de neutropénie chez les patients atteints de LS est iatrogène. Les infections sont la deuxième cause de mort en cas de LS après les complications cardio-vasculaires. La corrélation entre le nombre des neutrophiles et le risque infectieux n'a pas été démontrée[168].

- ***Le syndrome de Sjögren***

Le syndrome de Sjögren (SS) est un trouble auto-immune caractérisé par l'infiltration par la cellule mononucléaire CD4 + des glandes exocrines, en particulier les glandes salivaires et lacrymales, responsable de la xérophtalmie et de la xérostomie. Il peut être primitif ou secondaire à une maladie auto-immune sous-jacente, comme la PR ou le LS. Dans la forme systémique de la maladie, les poumons et les nerfs périphériques sont affectés. Dans une série de

300 patients SS primaires, l'incidence de la neutropénie était de 12% avec 2% de la neutropénie sévère[169].

Ces neutropénies sont généralement bien tolérées, mais peuvent nécessiter des traitements immunosuppresseurs en cas de complications infectieuses sévères et/ou fréquentes. La ciclosporine semble une thérapeutique intéressante dans les formes réfractaires[146].

- **Autres pathologies auto-immunes**

Des NAI secondaires peuvent être rencontrées au cours des la cirrhose biliaire primitive, de la sclérodermie systémique et de la maladie de Basedow, au cours de laquelle les auto-anticorps ont une spécificité dirigée contre le récepteur de la *thyroid stimulating hormone* (TSH) des PNN. De rares cas de NAI secondaires associées à la présence d'anticorps dirigés contre le cytoplasme des PNN, sans vascularite systémique, ont été rapportés.

5.3.2.3.2 Neutropénies auto-immunes liés aux affections hématologiques

- ❖ **Proliférations de LGL**

Les NAI secondaires au cours des syndromes lymphoprolifératifs sont rarement isolées. Les plus fréquentes sont secondaires aux proliférations de grands lymphocytes granuleux (LGL)[161].

La leucémie à LGL est une prolifération clonale de lymphocytes T cytotoxiques ou NK. La neutropénie est observée dans plus de 80 % des cas, sévère (inférieur à $500/\text{mm}^3$) chez près d'un patient sur deux (45 %). L'âge médian des patients est de 60 ans, avec un sexratio de 1. Des infections ou une fièvre isolée sont observées dans 20 à 40 % des cas. Une splénomégalie est présente dans 20 à 50 % des cas et une hépatomégalie dans 10 à 20 %, alors que les adénopathies sont exceptionnelles[147]. Physiologiquement, les LGL représentent 10 à 15 % des cellules mononuclées, soit $250 \pm 500/\text{mm}^3$.

Le diagnostic est évoqué sur l'analyse du frottis sanguin, qui montre un excès de LGL (souvent supérieur à $2\,000/\text{mm}^3$), de façon chronique. La lymphocytose absolue peut néanmoins manquer et le diagnostic peut être porté sur un excès de $\text{LGL} > 500/\text{mm}^3$, associé à une cytopénie et/ou des manifestations auto-immunes. Il est orienté par l'immunophénotypage des lymphocytes circulants, qui montre une expansion T CD3^+ , T-cell receptor (TCR) $\alpha\beta$ CD4^- CD8^+ CD57^+ , souvent CD16^+ [146]. Le diagnostic de la leucémie à LGL est basé sur l'asso-

ciation des trois critères suivants : une expansion de LGL supérieure à $500 / \text{mm}^3$, chronique (plus de 6 mois) et clonale. Ce dernier point est facilement prouvé pour la leucémie à LGL par l'analyse du réarrangement du TCR (en utilisant l'analyse par PCR ou l'analyse du répertoire VBeta) [147].

Le mécanisme de la neutropénie dans la leucémie à LGL n'est pas entièrement compris, mais plusieurs études indiquent que les mécanismes cellulaires et humoraux participent à ce processus. La leucémie à LGL est caractérisée par une résistance à l'apoptose médiée par Fas avec un niveau élevé du ligand soluble de Fas. Les neutrophiles matures expriment l'antigène CD95 (Fas) à leur surface et sont sensibles à l'apoptose induite par Fas. Les neutrophiles immatures n'expriment pas Fas à leur surface à moins qu'ils ne soient cultivés conjointement avec l'IFN- γ et le TNF- α . On sait que la cellule leucémique en cas de leucémie à LGL produit spontanément à la fois l'IFN- γ et le TNF- α . De plus, une corrélation entre l'apoptose des progéniteurs myéloïdes et la quantité de Fas ligand (FasL) et d'IFN- γ dans moelle osseuse a été démontrée chez un patient neutropénique inexpliqué.

Tous ces facteurs suggèrent un effet inhibiteur de la cellule leucémique LGL sur la granulopoïèse (expression de Fas sur le précurseur de granulocytes CD34 + et leur apoptose). Il semble que les complexes immuns plutôt que les anticorps anti-neutrophiles sont responsables de l'opsonisation des neutrophiles périphériques, même si que ces derniers anticorps spécifiques sont fréquemment détectés[147].

- ***La Proliférations de LGL et Le syndrome de Felty***

La leucémie à LGL et le syndrome de Felty méritent une mention distincte. Le syndrome de Felty se manifeste en association avec une PR de longue date et se caractérise par une splénomégalie et une neutropénie profonde. La leucémie à LGL se produit dans le cadre de PR mais peut aussi se produire en tant que phénomène isolé. Le syndrome de Felty et la leucémie à LGL sont associés à une prolifération de grands lymphocytes granuleux, avec un phénotype de surface caractéristique (CD3 +, CD8 +, CD16 + et CD57 +). Dans le cadre de PR, ces deux syndromes étaient initialement considérés comme des maladies séparées, le syndrome de Felty étant le syndrome polyclonal et la leucémie à LGL représentant une prolifération monoclonale des Grands lymphocyte granuleux plus importants. Cependant, avec une

sensibilité croissante de la détection des populations monoclonales de lymphocytes, cette distinction est devenue floue.

Près de 90% des patients atteints de PR, avec le syndrome de Felty ou avec la leucémie à LGL sont porteurs des antigènes HLA DR4. Il s'agit d'antigènes HLA de classe II qui participent à la réaction immunitaire en possédant une fonction de présentation des antigènes aux lymphocytes T, conduisant à postuler que les deux entités représentent les extrêmes d'un seul spectre de la maladie.

Les deux syndromes provoquent une destruction immunitaire des neutrophiles par un large éventail de mécanismes, y compris les anticorps anti-neutrophiles et la destruction par médiation cellulaire. Certains patients peuvent également avoir une résistance au G-CSF médiée par des anticorps inhibiteurs de G-CSF[6].

- ***Neutropénies auto-immunes et maladies hématologiques malignes***

Les neutropénies immunes associées aux maladies hématologiques concernent principalement les syndromes lymphoprolifératifs B comme la leucémie lymphoïde chronique, la maladie de Waldenström et la maladie de Hodgkin. Elles peuvent être isolées ou accompagner d'autres cytopénies auto-immunes et survenir aussi bien pendant une phase active de la maladie qu'en période de rémission. Dans les différentes séries publiées, le taux de neutropénies auto-immunes reste faible comparativement aux cas d'anémie et de thrombopénies auto-immunes [170]. Le **Tableau XVII** énumère les principales étiologies et les moyens de confirmer le diagnostic[32].

Tableau XIX. Principales hémopathies acquises se compliquant d'une neutropénie ^[32]

Diagnostic	Examens confirmant le diagnostic
Leucémies aiguës	Syndrome tumoral Atteintes de plusieurs lignées sanguines, myélogramme
Métastases	Myélogramme : cytologie, voire immunomarquage Recherche du cancer primitif
Aplasie médullaire idiopathique ou secondaire	Atteintes de plusieurs lignées/myélogramme Biopsie ostéomédullaire
Myélodysplasie	Myélogramme (morphologie) Clonalité, cytogénétique, biopsie ostéomédullaire
Activation macrophagique	Thrombopénie, hyponatrémie, hypofibrinémie Hypertriglycéridémie, hémophagocytose Augmentation des lacticodéshydrogénases, de la ferritine
Hyperlymphocytose à grands lymphocytes granuleux	Cytologie, clonalité des lymphocytes

5.3.2.3.3 Neutropénies auto-immunes liés aux déficits immunitaires primitifs

Des manifestations auto-immunes sont fréquemment retrouvées au cours des déficits immunitaires primitifs (DIP). Elles résultent probablement d'un défaut des mécanismes de contrôle des lymphocytes T et B autoréactifs [171]. Les neutropénies font partie des manifestations auto-immunes, décrites au cours d'un certain nombre de ces déficits.

- **Déficits en anticorps**

Des NAI ont été décrites au cours de déficits de l'immunité humorale comme l'agammaglobulinémie de Bruton, le déficit immunitaire commun variable, le syndrome de Good (association d'un thymome bénin avec une déplétion sévère en lymphocytes B, hypogammaglobulinémie et déficit en T CD4+), ou le syndrome hyper-IgM (taux d'IgM élevé ou normal, baisse des IgG et IgA) qui résulte d'un défaut de coopération T-B par anomalie du signal de costimulation CD40-CD40L[172].

- **DIP cellulaires et combinés**

Des NAI s'observent notamment au cours des déficits immunitaires combinés sévères, des déficits sévères en lymphocytes T ou du syndrome de Wiskott-Aldrich [32, 173]. Ce dernier est caractérisé cliniquement par l'association d'une sensibilité accrue aux infections, un eczéma, une thrombopénie et une thrombopathie, responsables d'un syndrome hémorragique, et des manifestations auto-immunes (NAI, vascularites). Il est lié à une mutation du gène WAS, codant pour la protéine WASP, impliquée dans le réarrangement du cytosquelette cellulaire. Sa transmission se fait le plus souvent selon un mode récessif lié à l'X.

- **DIP liés à des perturbations de l'homéostasie lymphocytaire**

- Syndrome lymphoprolifératif auto-immun : Le syndrome lymphoprolifératif auto-immun *Autoimmune lymphoproliferative syndrome* (ALPS) ou syndrome de Canale et Smith a été décrit pour la première fois en 1967. Il ne s'agit pas à proprement parler d'un déficit immunitaire primitif. La forme la plus fréquente est représentée par le ALPS-Ia, caractérisé par l'association d'une lymphadénopathie, d'une splénomégalie et d'une hyperlymphocytose avec circulation de lymphocytes T « doubles négatifs » CD4⁻/CD8⁻. Cette hyperlymphocytose est associée à une hypergammaglobulinémie polyclonale et des cytopénies auto-immunes chez 50

à 70 % des patients [174]. Une NAI peut apparaître dans 19 à 27 % des cas. L'âge médian au diagnostic est de deux ans mais ce dernier peut être posé à l'âge adulte. L'ALPS-Ia résulte d'une mutation du gène TNFRSF6 codant pour le récepteur de mort Fas. Ce syndrome est de transmission autosomique récessive. Le diagnostic est confirmé par l'observation en cytométrie en flux.

○ Le syndrome IPEX : Le *immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrom* (IPEX syndrome) rare et de description plus récente, peut également s'accompagner de NAI liées à la production d'auto-anticorps [175]. Cette entité résulte d'une mutation du gène codant pour le facteur de transcription FOXP3, avec pour conséquence un déficit en lymphocytes T régulateurs CD4⁺/CD25^{high}/CD127⁻. Les patients atteints de ce syndrome décèdent généralement avant l'âge de trois ans.

5.3.2.3.4 Neutropénies auto-immunes liés aux tumeurs solides

Certains cas de neutropénie auto-immune ont été rapportés avec des tumeurs épithéliales thymiques. Ils sont beaucoup moins fréquents que d'autres manifestations auto-immunes (myasthénie, LS, anémie aplasique, anémie auto-immune, pemphigus, maladie de la thyroïde auto-immune, etc.) et seulement 13 cas rapportés sont disponibles dans la littérature [176]. Les cellules T thymiques autonomes pourraient être responsables de ces troubles auto-immuns [177]. Le syndrome de Good est une immunodéficiência (hypogammaglobulinémie) survenant chez un patient atteint de thymome, qui peut être associé à une neutropénie auto-immune acquise [178].

5.3.3 Neutropénie allo-immune néonatale

Les neutropénies allo-immunes néonatales sont rares. Leur incidence est de 0,5 à 2 pour 1000. Elle se produit après un passage transplacentaire d'allo-anticorps maternels dirigé contre des antigènes des neutrophiles du fœtus, ces anticorps provoquent une neutropénie par destruction accélérée des neutrophiles de manière similaire aux autoanticorps provoquant une anémie hémolytique immunitaire et une thrombocytopénie immunitaire. La mère s'est immunisée contre un antigène de PNN du fœtus (présent chez le père et absent chez la mère) à la suite du passage des PNN fœtales dans la circulation maternelle. Ces Ac IgG vont ensuite traverser la barrière placentaire[64, 136].

La neutropénie est souvent grave et les nourrissons peuvent développer, au premières 2 semaines de la vie, des infections de la peau ou des ombilicaux, de la fièvre et de la pneumonie causée par les microbes habituels. À l'âge de 7 semaines, le nombre de neutrophiles revient habituellement à la normale, reflétant la désintégration des anticorps maternels dans la circulation du nourrisson.

L'exsanguino-transfusion précoce est un traitement logique d'épuration des Ac des soins de soutien et des antibiotiques appropriés pour les infections, en plus de G-CSF pour les infections sévères sans normalisation des neutrophiles[64, 65, 136].

5.4 Neutropénie secondaire à une carence nutritionnelle

Une mauvaise nutrition peut contribuer à la neutropénie, plusieurs carences en vitamines et en minéraux, en particulier B12, folate et cuivre, sont associées cette affection. La carence en du cuivre est une cause particulièrement sous-reconnue de la neutropénie (habituellement observée avec l'anémie), notamment dans des situations cliniques comme la nutrition parentérale totale sans supplémentation en cuivre, les entéropathies exsudatives, la maladie cœliaque, le pontage gastrique, la postgastrectomie, les syndromes de malabsorption et la toxicité du zinc. En plus des faibles niveaux de cuivre sérique et de céruléoplasmine (ferroxidase), les résultats morphologiques distincts comprennent l'hypogranularité et l'hypolobulation sur le frottis périphérique et la vacuolisation cytoplasmique des précurseurs myéloïdes ainsi que des précurseurs érythroïdes et des sidéroblastes en couronne. Les carences en ces vitamines et minéraux entraînent une myélopoïèse inefficace, un arrêt de maturation et des changements mégaloblastiques avec une dyssynchronie nucléo-cytoplasmique. La caractéristique de l'anémie mégaloblastique est l'hypersegmentation des neutrophiles (**Fig. 26**)[6].

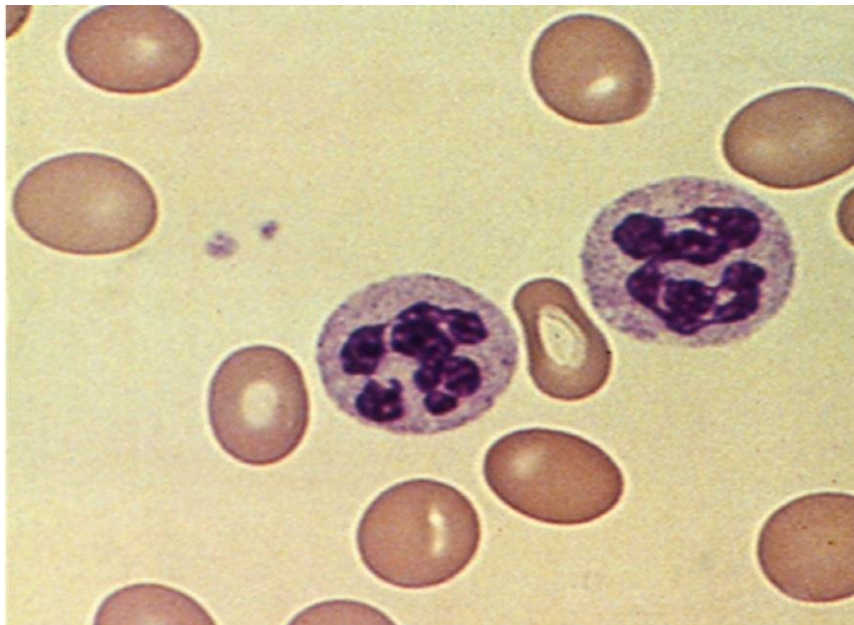


Figure 26: Frottis sanguin avec des neutrophiles hypersegmentés dans l'anémie mégaloblastique^[6]

La nutrition est rarement considérée dans le diagnostic de neutropénie isolée, car les carences suffisantes pour provoquer une neutropénie chronique provoquent pratiquement toujours une anémie concurrente et provoquent souvent une thrombocytopénie[179]. L'absorption de l'acide folique peut être encore altérée par l'ingestion de grandes quantités d'alcool, qui peut avoir un effet toxique direct sur les précurseurs myéloïdes de la moelle, ce qui aggrave la neutropénie[62].

Toute insuffisance alimentaire associée à une carence calorique mène à des anomalies de l'hématopoïèse, y compris une neutropénie ou une pancytopénie [180].

Les états marastiques, l'anorexie mentale comportent également une neutropénie qui participe à la susceptibilité aux infections. Enfin, la carence en cuivre, qui s'observe au cours d'une nutrition parentérale prolongée ou d'une diarrhée chronique, est responsable de neutropénie. En expérimentation animale, cette carence entraîne une neutropénie profonde avec un blocage de maturation médullaire de la granulopoïèse très profond[32, 54].

En outre, la pancytopénie mégaloblastique peut également résulter d'une utilisation prolongée d'antibiotiques tels que le triméthoprim-sulfaméthoxazole, qui inhibe le métabolisme de l'acide folique et l'utilisation de la phénytoïne, ce qui peut nuire à l'absorption des folates dans l'intestin grêle ou à la résection chirurgicale de l'intestin grêle[64].

5.5 Neutropénie due à l'augmentation de la margination et à l'hypersplénisme

L'activation du complément peut entraîner une neutropénie aiguë et chronique en raison de la margination accrue du pool de neutrophiles circulant. Ceci est attribué au fait que le fragment C5a rend les neutrophiles plus adhérents et donc sujet à l'agrégation dans le système vasculaire pulmonaire. Cela a été observé chez des patients souffrant de brûlures et de réactions transfusionnelles.

L'activation du complément peut également conduire à une destruction des neutrophiles, comme dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. Le pool de neutrophiles circulant peut également être diminué en association avec une hypersplénisme, bien que ce soit généralement moins fréquent et moins prononcé que l'anémie et la thrombopénie observées chez les patients atteints d'une splénomégalie[6].

La plus grande partie de la neutropénie est légère à modérée et s'accompagne à des degrés de thrombocytopénie et d'anémie correspondants. La réduction de la survie des neutrophiles correspond à la taille de la rate et l'étendue de la neutropénie est inversement proportionnelle aux mécanismes compensatoires de la moelle osseuse. Habituellement, la neutropénie peut être corrigée en traitant la maladie sous-jacente. Dans certains cas, une splénectomie peut être nécessaire pour normaliser le nombre de neutrophiles, mais entraîne un risque accru d'infections bactériennes.

Les patients subissant une splénectomie devraient recevoir des prophylaxies pré-splénectomie et post-splénectomie afin d'atténuer le risque de sepsis. La splénectomie doit être évitée chez les patients présentant une immunodéficience variable commune, une maladie lymphoproliférative auto-immune et d'autres syndromes de l'immunodéficience physique en raison du risque plus élevé de sepsis[64].

5.6 Neutropénie chronique idiopathique

Finalement, ce n'est qu'au terme d'un bilan étiologique négatif que le diagnostic de neutropénie idiopathique peut être posé. Elle représente un groupe de troubles qui, par définition, sont mal compris et ne peuvent être placés dans aucune des étiologies précédemment mentionnées.

L'incidence dans la population générale n'est pas connue et aucune cohérence de neutropénies idiopathiques ne se limite aux neutropénies sévères. On dispose ainsi des séries publiées sur une cohorte crétoise, donc les critères de diagnostic ont été très larges, incluant des patients asymptomatiques ayant des chiffres de neutrophiles entre 500 et 2 000 neutrophiles par mm^3 [74]. D'autres équipes rapportent des cas en prenant des critères plus stricts et en particulier considèrent ce diagnostic si le chiffre est inférieur à $500/\text{mm}^3$ [181]. Dans le registre français, le nombre de cas, probablement non exhaustifs est de 59, présentant le plus souvent un profil clinique très peu agressif, sans infection sévère, en dépit de la profondeur de la neutropénie. Au vu de la littérature dans le domaine, on peut considérer que la majorité des travaux récents ont visé à démembrer cette entité nosologique, soit en la rattachant à une pathologie dysimmunitaire ou clonale, en particulier en recherchant la présence de clones T immunodominants[170].

Ce diagnostic est en général posé à l'âge adulte. Le bilan étiologique est par définition négatif. La présence d'autoanticorps anti-neutrophiles doit être éliminée en répétant à plusieurs semaines d'intervalle cet examen, de même que des causes rares telles que l'association à un thymome. L'étude du mécanisme de la neutropénie a suggéré que, dans certains cas, la production diminuée ou inefficace des neutrophiles peut être le résultat d'un excès d'apoptose, comme dans la neutropénie congénitale. Dans l'ensemble, les caractéristiques cliniques, l'examen de la moelle osseuse et l'histoire naturelle de la neutropénie idiopathique chronique sont variables mais généralement plus douces que la neutropénie congénitale ; il est probable que bon nombre des cas décrits dans les études antérieures avaient une destruction des neutrophiles médiée par les anticorps et une réserve normale de moelle osseuse[32, 54].

6 Diagnostic des neutropénies acquises

La découverte d'une neutropénie est une circonstance relativement fréquente. Souvent, cette neutropénie est à la fois bien tolérée et rapidement régressive, et ne nécessite pas d'exploration complémentaire spécialisée. Parfois, elle apparaît comme un élément secondaire au sein d'un tableau beaucoup plus étendu et sa découverte fait redouter des complications infectieuses.

Plus rarement, la neutropénie persiste et/ou apparaît seule comme responsable de la symptomatologie. Elle nécessite alors une évaluation précise et des mesures thérapeutiques adaptées. Dans tous les cas, il convient de chercher (traquer devrait-on écrire) la présence du moindre signe en faveur d'une infection, élément capital pour préciser l'urgence et la nécessité d'un avis spécialisé et d'une hospitalisation.

L'interrogatoire et l'examen clinique peuvent rapidement orienter vers une étiologie particulière, comme une cause iatrogène, une infection virale intercurrente, une hémopathie maligne, une pathologie immunitaire, qui sont confirmées par des examens adaptés. Le myélogramme est souvent nécessaire. Il permet d'éliminer une hémopathie maligne, de séparer les moelles riches, normales ou présentant seulement un blocage tardif de maturation, des moelles hypoplasiques ou présentant un blocage précoce de maturation. Certains aspects cytologiques apparaissent très spécifiques d'une pathologie précise (mégalo-blastose des carences en vitamine B12...). Les tests de stimulation ou l'étude de la démargination des polynucléaires sous corticoïdes et à l'adrénaline sont aujourd'hui peu utilisés, car contraignants, et n'apportant que peu d'information pratique[170].

Le diagnostic de neutropénie est porté devant un chiffre de PNN inférieur à 1 700/mm³. Tenant compte des variations mineures possibles, les neutropénies pathologiques sont habituellement en dessous de 1 500/mm³. La notion de neutropénie relative « inversion de la formule » désignant la diminution du pourcentage de PNN, doit être bannie. Seul le chiffre absolu permet d'affirmer une neutropénie. Le thème des neutropénies reste toutefois une problématique importante car cette anomalie est fréquemment observée et potentiellement grave du fait du risque infectieux[182].

La démarche diagnostique ne sera pas la même en cas de découverte « fortuite » chez une personne en bonne santé apparente, ou si c'est un résultat « prévisible » chez quelqu'un dont l'état général se dégrade. De même, l'âge oriente vers certaines étiologies plus plausibles. Il y a cependant une démarche commune devant une neutropénie[101]. L'ensemble de la démarche de diagnostic d'une neutropénie est représenté sur les **Figure 27 et 28** [97, 183].

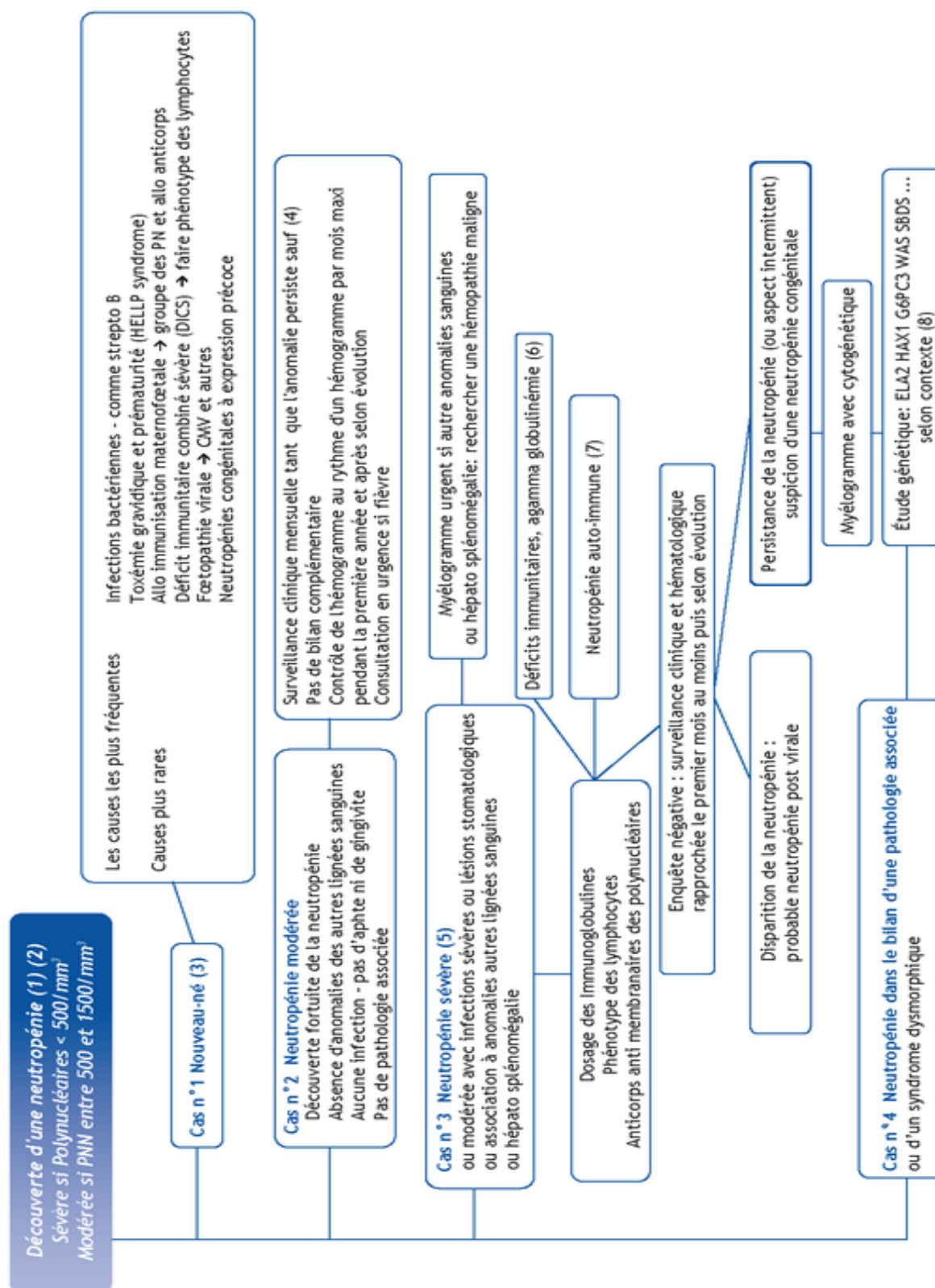


Figure 27: Neutropénie et démarche diagnostique^[97]

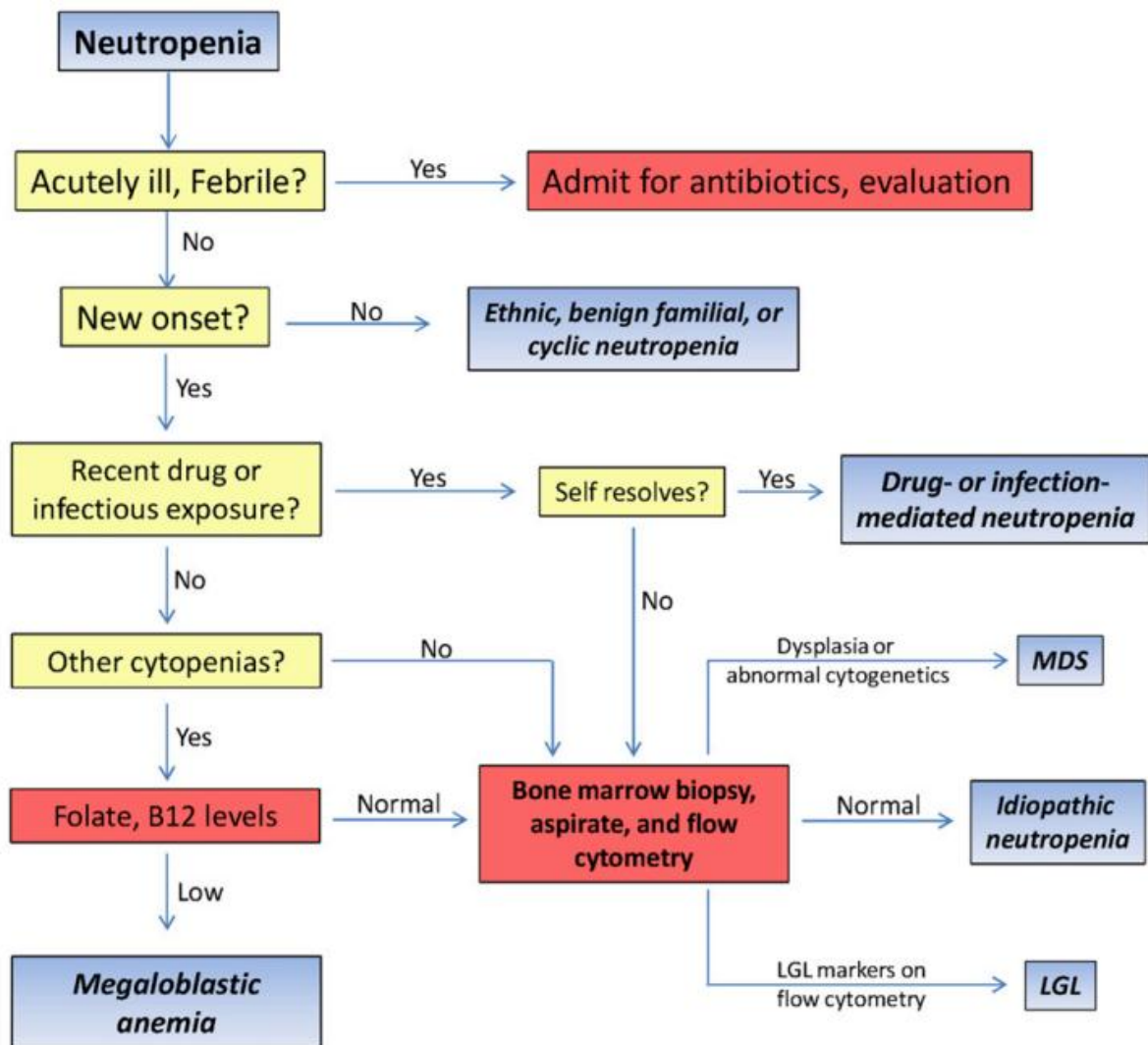


Figure 28: Algorithme pour l'évaluation des patients adultes atteints de neutropénie^[183]

6.1 Interrogatoire

Devant une neutropénie, il convient de s'interroger sur les prises médicamenteuses, la notion d'infections précédant ou succédant la neutropénie, de l'existence d'une infection récente. L'origine ethnique africaine est également à prendre en compte. L'évaluation des hémogrammes antérieurs pourra orienter vers la chronicité de la neutropénie ou son caractère cyclique [101].

La fréquence et la durée des symptômes sont importantes et les antécédents de la parodontite, des abcès dentaires ou de perte des dents sont particulièrement suspectes pour une neutropénie chronique ou récurrente significative. Les antécédents familiaux peuvent révéler d'autres personnes atteintes d'une infection récurrente. Les décès inexplicables et les antécédents ethniques chez les enfants de moins de 1 an devraient être notés. La durée et la gravité de la neutropénie et la présence ou l'absence d'autres symptômes ou des résultats physiques influencent considérablement la vitesse et l'étendue de l'évaluation en laboratoire[54].

Une évaluation initiale pour les patients ayant une neutropénie a été proposée par un panel d'experts pour le '*Congenital and Acquired Neutropenia Consensus Guidelines on Diagnosis From the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)*' est illustré dans **Tableau XVIII** [184].

Tableau XX. Évaluation initiale pour les patients ayant une neutropénie^[184]

Historique familial	Connaitre ; Ethnicité, autres cas de neutropénie, consanguinité
Historique personnelle	Chercher ; l'existence d'infections virales ou bactériennes et connaître les médicaments pris pendant la grossesse et la période néonatale Questionner sur ; le nombre, le type, le site et la récurrence des infections et questionner spécifiquement l'apparition de gingivite, de la parodontite, des infections de la peau, des abcès, de l'otomastoïdite et des pneumonies Connaitre ; le type, la voie d'administration, la durée du traitement et la réponse aux antibiotiques
Historique médicamenteux	Connaitre ; le type et la durée des traitements médicamenteux en particulier ceux indiqués comme étant responsables sur l'apparition de neutropénie
Examen physique	Examiner ; le poids, la taille, le développement psychomoteur, les dysmorphies somatiques, les signes d'infections (peau, bouche), la fonction du cœur, la taille du foie et de la rate, la présence de ganglions lymphatiques agrandies, les articulations, les symptômes neurologiques, les symptômes compatibles avec les maladies auto-immunes, métaboliques, gastro-intestinales et les maladies nutritionnelles

6.2 Examen clinique

À l'examen clinique, il faut s'attacher à rechercher ;

- Des signes généraux (asthénie, anorexie, frissons, sueurs nocturnes, etc.) et les anomalies phénotypiques apparentées,
- À déterminer si une infection bactérienne est présente et à rechercher des lésions infectieuses cutanées ou muqueuses, en plus d'une
- Évaluation de la lymphadénopathie, de l'hépatosplénomégalie et de tout autre signe d'une maladie chronique associée sous-jacente et des troubles du transit.

Il est souhaitable de déterminer le caractère permanent, intermittent voire régressif de la neutropénie sur une période d'observation de quelques semaines – au moins 2 mois. On prendra soin de noter durant cette période le nombre d'infections, l'évolution de l'atteinte buccale, éléments importants pour poser une indication thérapeutique[54]. Une neutropénie sévère et/ou un contexte de neutropénie fébrile impose une hospitalisation en urgence. Dans les autres situations, un bilan peut être réalisé en ambulatoire[101].

6.3 Examens biologiques

Le diagnostic d'une neutropénie peut parfois être suspecté par le médecin praticien mais les signes cliniques ne sont pas toujours présents ni signalés au biologiste. Ce sont donc les examens biologiques et en tout premier lieu l'hémogramme qui vont attirer l'attention du biologiste.

Il comportera au minimum un contrôle de la neutropénie en post-prandial. Les tests de démargination faisant appel à l'adrénaline ou aux corticoïdes ne sont pas utilisés en pratique. L'évaluation des autres lignées est importante, et une atteinte multilignée oriente vers un problème d'ordre infectieux ou hématologique. Il faut s'attacher à rechercher l'ensemble des pathologies pouvant s'associer à une neutropénie secondaire. Un bilan auto-immun comprenant la recherche d'Anticorps Anti-Nucléaires (AAN), d'anticorps anti-ADN natif, Anti-Sjögren's Syndrome-related antigen A (anti-SSA) et SSB, facteur rhumatoïde (FR), Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles (ANCA) et Anticorps anti-Peptides Cycliques Citrullinés (anti-CCP) est nécessaire. La recherche d'un déficit

immunitaire humorale repose sur l'électrophorèse des protéides plasmatiques (EPP) associée au dosage pondéral des immunoglobulines. Il convient également de rechercher la présence d'anticorps anti-PNN par les deux méthodes suivantes : tests GIFT et GAT. La recherche de ces autoanticorps devra être répétée à plusieurs reprises.

Les sérologies virales incluant l'antigène HbS, HVC, CMV, l'Epstein-Barr, le parvovirus B19 et le VIH qui seront éventuellement complétées par des PCR ou d'autres sérologies selon la clinique. La recherche des autres agents infectieux se fait sur suspicions cliniques : *Helicobacter pylori*, leishmaniose, fièvre typhoïde[101, 185, 186].

La recherche d'une gammapathie monoclonale via une électrophorèse des protéines sériques sera systématique de même que l'immunophénotypage lymphocytaire et les dosages vitaminiques (B12, folates, cuivre). En cas de suspicion de neutropénie cyclique, des dosages répétés des neutrophiles sont nécessaires (certains conseillent trois numérations par semaine pendant plusieurs semaines, etc.) afin d'établir la courbe la plus précise possible. Quand l'ensemble de ces examens est normal, le diagnostic de neutropénie idiopathique peut légitimement être retenu.

Lorsque cette enquête étiologique se révèle négative, la réalisation d'une exploration médullaire pourra être proposée à l'origine d'une étiologie centrale à la neutropénie [101, 185, 186].

Selon le panel d'experts précédemment mentionné (*Congenital and Acquired Neutropenia Consensus Guidelines on Diagnosis From the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group*), il a été convenu que l'itinéraire de diagnostic biologique se fait en fonction du niveau d'investigation initial indiqué sur la **Figure 29** et, si nécessaire, selon les étapes d'investigation avancées représentées sur la **Figure 30** et discutées ci-après [184].

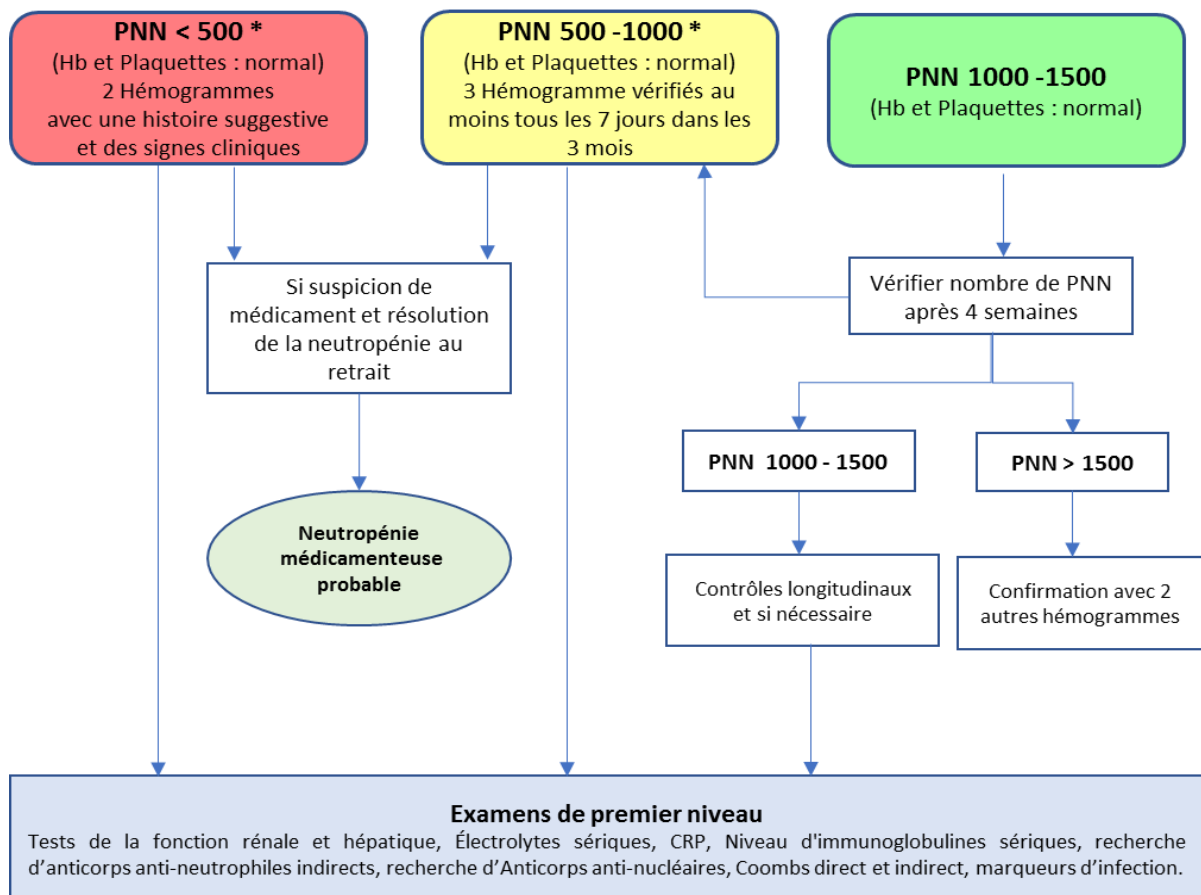


Figure 29: Investigations de niveau initial devant une neutropénie. * Si le patient présente des signes et des symptômes évocateurs d'infections graves (en cas de neutropénie sévère ou modérée), le panel d'experts est convenu d'établir une procédure diagnostique accélérée comprenant une investigation immédiate de premier niveau et une évaluation de la moelle osseuse .(Unité de de dénombrement :PNN/mm³)^[184]

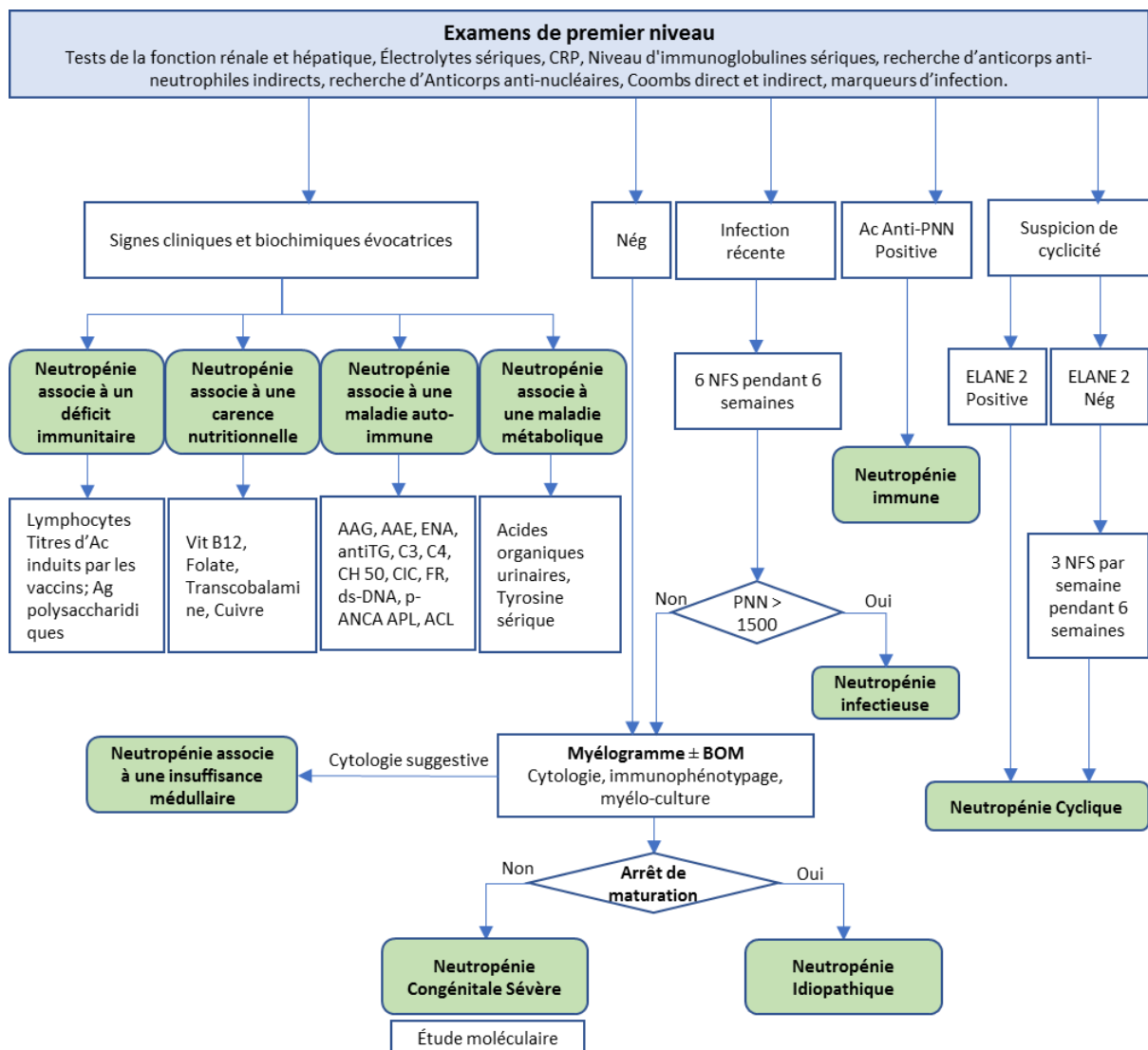


Figure 30: Investigations de niveau avancé devant une neutropénie. NFS ; Numération Formule Sanguine, CRP ; C-Reactive Protein, **Nég** ; Négative, **ELANE 2** ; Élastase Neutrophile 2, **AAG** ; Anticorps Anti-Globulines, **AAE** ; Anticorps Anti-Endomysium, **ENA** ; anticorps anti-Antigènes Nucléaires Extractibles, **AntiTG** ; Anticorps Anti-thyroglobulines, **CH 50** ; Complément Hémolysique 50, **CIC** ; Complexe Immuns Circulants, **FR** ; Facteur Rhumatoïde, **ds-DNA** ; anticorps anti-double-stranded DNA, **p-ANCA** ; anticorps Anti-Cytoplasme périnucléaire des Polynucléaires Neutrophiles, **APL** ; Anti-Phospholipides, **ACL** ; Anti-Cardiolipine, **BOM** ; Biopsie Ostéomédullaire. (Unité de de dénombrement : PNN/mm³) [184]

En cas d'antécédents personnels de prise de médicaments connus pour être associés à une neutropénie ou en cas de récurrence de neutropénie après exposition à un médicament et de régression après retrait du médicament, un diagnostic de neutropénie médicamenteuse semble approprié.

Chez les sujets de race noire, chez les Mexicains américains, chez les Afro-Caribéens, chez les Juifs yéménites et chez certains Arabes, un compte absolu de neutrophiles entre 500 et 1000 PNN/mm³, avec absence d'infections et trouvé chez les parents aussi, a été considéré pour permettre le diagnostic de la neutropénie ethnique qui est une variation par rapport à la normale.

En cas de signes de carence nutritionnelle et d'examen de premier niveau cohérent (faible taux sérique d'IgG et altération de la fonction hépatique), la mesure des taux sériques de Vit. B12, transcobalamine, folate et cuivre a été recommandé.

Dans le cas d'infections précoces, sévères et récurrentes associées à une diminution des taux sériques des immunoglobulines, une CRP augmentée et des marqueurs positifs d'infections, suggérant globalement un déficit immunitaire, un immunophénotypage du sang périphérique, une réponse aux vaccins incluant des antigènes polysaccharidiques, une prolifération lymphocytaire aux mitogènes sont indiqués avant de référer le patient à un centre de référence où l'étude des mutations des gènes impliqués dans la neutropénie associée aux déficits immunitaires peut être abordée.

En présence de symptômes évocateurs d'un trouble métabolique (gastro-intestinal, atteinte neurologique, retard de croissance, retard psychomoteur, hépato-splénomégalie, anomalies cardiaques) et d'un examen de premier niveau systématiquement modifié (bilan hépatique anormal, hypoglycémie, acidose métabolique) le patient doit être référé à un Centre de référence pour les maladies métaboliques où des analyses biochimiques spécifiques (acide organique urinaire et tyrosine sérique) ou moléculaires peuvent être réalisées (activité G6PT sur le tissu hépatique et analyse du gène TAZ pour la maladie de stockage du glycogène type 1b et le syndrome de Barth).

En cas de symptômes et d'examen de première niveau évocateurs d'une maladie auto-immune (c.-à-d., Altération des tests de la fonction hépatique, taux sérique anormal d'Ig, Anticorps Anti-Nucléaires positif, Coombs direct et / ou Coombs indirect et éventuellement anti-

corps anti-neutrophiles), la recherche d'Ac Anti-thyroglobulines (AntiTG), d' Ac Anti-Endomysium (AAE) , d'anticorps anti-gliadine, d'anticorps anti-Antigènes Nucléaires Extrac-tibles (ENA) , C3, C4, Complément Hémolytique 50 (CH50), Complexe Immuns Circulants (CIC), du Facteur Rhumatoïde (FR), d'anticorps anti-double-stranded DNA (ds-DNA), d'anticorps Anti-Cytoplasme périnucléaire des Polynucléaires Neutrophiles (p-ANCA), des antiphospholipides et d'anticardiolypine sont suggérés avant de diriger le patient vers un centre de référence pour les maladies auto-immunes. L'augmentation des pourcentages de lymphocytes CD3 double négatif du sang périphérique, la sensibilité réduite des lymphocytes T à l'apoptose médiée par FAS et la détection des mutations des gènes FAS, FAS-L, Caspase 8 et 10 sont les critères diagnostiques du Syndrome lymphoprolifératif auto-immun. La détec-tion indirecte des anticorps anti-neutrophiles par cytométrie en flux a été reconnue comme la méthode la plus utile et la plus pratique pour diagnostiquer une neutropénie auto-immune.

Si une infection récente a été documentée, il y a eu accord sur une répétition hebdo-madaire de l'Hémogramme pendant six semaines depuis l'infection. Dans ce contexte, le pa-nel a jugé approprié de : a) rechercher la cause sous-jacente immédiatement pendant une in-fection ; b) considérer une évaluation de la moelle osseuse comme potentiellement utile ; c) commencer le traitement si un diagnostic de neutropénie congénitale pouvait être plausible.

Un diagnostic de neutropénie infectieuse ou post-infectieuse a été jugé approprié si, au bout de 6 semaines, le compte absolu des neutrophiles est redevenu normal et qu'aucune autre cause n'est apparue. Si, au bout de six semaines, le nombre des neutrophiles reste inférieur à la normale, une aspiration de la moelle osseuse est recommandée.

En cas de neutropénie confirmée avec des examen de premier niveau non informatives et aucun signe / symptôme spécifique aux formes associées, le panel est convenu de la néces-sité d'effectuer une aspiration de la moelle osseuse pour la cytologie. Il est également convenu de l'opportunité de prélever à cette occasion des échantillons de moelle pour la cytogénétique, l'immunophénotypage, les cultures et l'analyse moléculaire et de réaliser ces tests seulement si l'examen cytologique a montré des cellules dysplasiques ou atypiques ou une cellularité signi-ficativement réduite le myélogramme.

À ce stade de la voie du diagnostic, si aucun bloc de maturation n'est détecté et que le test des anticorps indirects contre les neutrophiles est négatif au moins quatre fois, le diagnostic de neutropénie idiopathique est considéré comme approprié. Comme la neutropénie idiopathique demeure un diagnostic d'exclusion, le panel est convenu de la nécessité de placer ces dans un programme de surveillance et d'effectuer une réévaluation diagnostique au cas où de nouveaux éléments suggérant un autre diagnostic surviendraient[184].

6.3.1 Hémogramme

La découverte d'une neutropénie confirmée implique de se référer aux hémogrammes et aux différents paramètres rendus par l'automate de cytologie (courbes et indices de distribution, paramètres spécifiques, présence de doubles populations...), avant d'examiner attentivement le frottis sanguin au microscope[187]. Dans la plupart des cas, les résultats de l'hémogramme fournis par l'automate sont anormaux à des degrés divers et montrent des anomalies quantitatives isolées ou associées et/ou des anomalies qualitatives : il s'agit d'alarmes de suspicion d'éléments inhabituels fournies par l'automate. Leur spécificité est variable mais leur présence, sur un échantillon vu pour la première fois, est une indication formelle à examiner le frottis de sang[188]. D'une façon générale, la présence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives de l'hémogramme rend indispensable l'examen du frottis de sang au microscope, lorsque le patient est vu pour la première fois, même si l'automate propose une formule leucocytaire. Il est impératif de connaître les valeurs normales en fonction de l'âge et du sexe pour éviter les erreurs d'interprétation (**Tableau XIX et Tableau XX**) [189, 190]. Le conseil international de normalisation en hématologie (ICSH :*International Council for Standardization in Hematology*) recommande que les valeurs des PNN doit être exprimés en valeurs absolues et non en pourcentages[191].

L'hémogramme permet également la surveillance de la phase de récupération granulocytaire. Les premiers signes sont habituellement l'augmentation des monocytes et l'apparition d'une myélémie faite d'éléments matures (myélocytes et métamyélocytes). Il existe une remontée rapide des PNN, avec parfois un passage en hyperleucocytose transitoire, dont le chiffre est d'autant plus important qu'auront été administrés des facteurs de croissance. Au maximum, on peut noter une réaction leucémoïde transitoire lors de cette phase de récupération. Une hyperplaquettose réactionnelle ainsi qu'une crise réticulocytaire peuvent également être observées[107].

Tableau XXI. Valeurs normales des Polynucléaires Neutrophiles selon l'âge chez les enfants
[189]

Age	PNN/mm ³	Moyenne
Naissance	6 000 – 26 000	11 000
12 Heures	6 000 – 28 000	15 500
24 Heures	5 000 – 21 000	11 500
1 Semaine	1 500 – 10 000	5 500
2 Semaines	1 000 – 9 500	4 500
1 Mois	1 000 – 9 000	3 800
6 Mois	1 000 – 8 500	3 800
1 an	1 500 – 8 500	3 500
2 ans	1 500 – 8 500	3 500
4 ans	1 500 – 8 500	3 800
6 ans	1 500 – 8 000	4 300
8 ans	1 500 – 8 000	4 400
10 ans	1 800 – 8 000	4 400
16 ans	1 800 – 8 000	4 400

Tableau XXII. Valeurs normales des Polynucléaires Neutrophiles selon l'âge chez l'adulte*[190]

Hommes (années)	PNN/mm ³	Femmes (années)	PNN/mm ³
16-49	1 780 – 6 946	16-44	1 750 – 7 500
50-59	1 915 – 6 634	45-49	1 812 – 7 154
60-69	1 847 – 6 138	50-54	1 720 – 6 299
		55-69	1 692 – 5 839

*Les valeurs reprises dans ces tableaux proviennent d'hémogrammes provenant de sujets sains (revues de la littérature internationale). Troussard et al propose des valeurs normales obtenues après étude de 33 258 sujets sains vivant en France.

❖ ***Les agrégats de polynucléaires neutrophiles en présence d'EDTA***

Leur incidence est faible mais certainement sous-estimée, variant de 0,003 % à 0,013 % des hémogrammes selon les pays[192]. L'anomalie est observée aussi bien chez l'homme que chez la femme, et bien qu'aucune pathologie ou aucune maladie spécifique ne soit clairement associée à l'agrégation des (PNN), un contexte inflammatoire aigu ou chronique, une maladie hépatique, ou la présence d'agglutinines froides ont été rapportés dans plusieurs circonstances. Ce phénomène peut être transitoire ou permanent. L'importance de la fausse diminution de la numération des leucocytes varie de modérée à majeure, et une suspicion d'agranulocytose a même pu être évoquée, entraînant la réalisation d'explorations et de démarches complémentaires non nécessaires (myélogramme, mise en place d'une antibiothérapie)[193].

Le mécanisme qui conduit à l'agglutination des PNN n'est pas totalement élucidé. C'est un artefact obtenu *in vitro* et principalement en présence d'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA), bien qu'une agglutination avec d'autres anticoagulants (citrates trisodique ou héparine) ait été rapportée dans quelques cas. Après incubation du plasma avec un anticorps anti-Ig ou avec le dithiothreitol, certains auteurs ont montré que ce phénomène était lié à un composant plasmatique de nature IgM et ont rapporté que la taille des agrégats était plus importante à basse température et qu'ils disparaissaient à 37 °C. D'autres auteurs ont remarqué que l'agglutination n'était qu'inconstamment corrigée par le réchauffage à 37 °C, en défaveur de l'implication constante d'une agglutinine froide dans la genèse des amas. Un taux élevé d'expression d'intégrine CD11b (CD18) sur la membrane des PNN a été rapporté dans une étude. Selon le type d'automates d'hématologie cellulaire, un message d'alerte est présent ou non : il s'agit alors d'une alarme quantitative (« leucopénie » ou « neutropénie »), secondaire à la déplétion en neutrophiles) ou d'une alarme qualitative concernant les leucocytes non agrégés (« immatures granulocytes », « lymphocytes atypiques »), mais il n'y a pas de message spécifique pour l'agrégation des PNN. Les agrégats de PNN sont dépourvus de plaquettes (PLT), par opposition aux agrégats mixtes PNN - PLT. En outre il n'y a pas de relation entre le phénomène lié à EDTA présenté ici et l'anomalie qui peut survenir *in vivo* dans diverses maladies dont les syndromes de détresse respiratoire de l'adulte ou la leucostase, au

cours desquels les PNN ont tendance à s'agréger comme conséquence d'interactions de leur membrane avec le complément[193].

❖ *Le déficit en peroxydase des leucocytes*

Il perturbe la formule automatisée déterminée par méthode cytochimique et sous-estimé soit le nombre des neutrophiles (déficit en myéloperoxydase), soit des éosinophiles (déficit en éosinoperoxydase), soit des monocytes (déficit en peroxydase monocyttaire). Dans ces situations les populations concernées sont délocalisées par rapport à la situation normale : outre leur nombre sous-estimé elles perturbent l'analyse et la quantification des autres leucocytes. Des messages d'alerte adaptés sont proposés et l'aspect particulier de l'histogramme « formule leucocytaire » permet d'évoquer le déficit (**Fig. 31**) [194, 195].

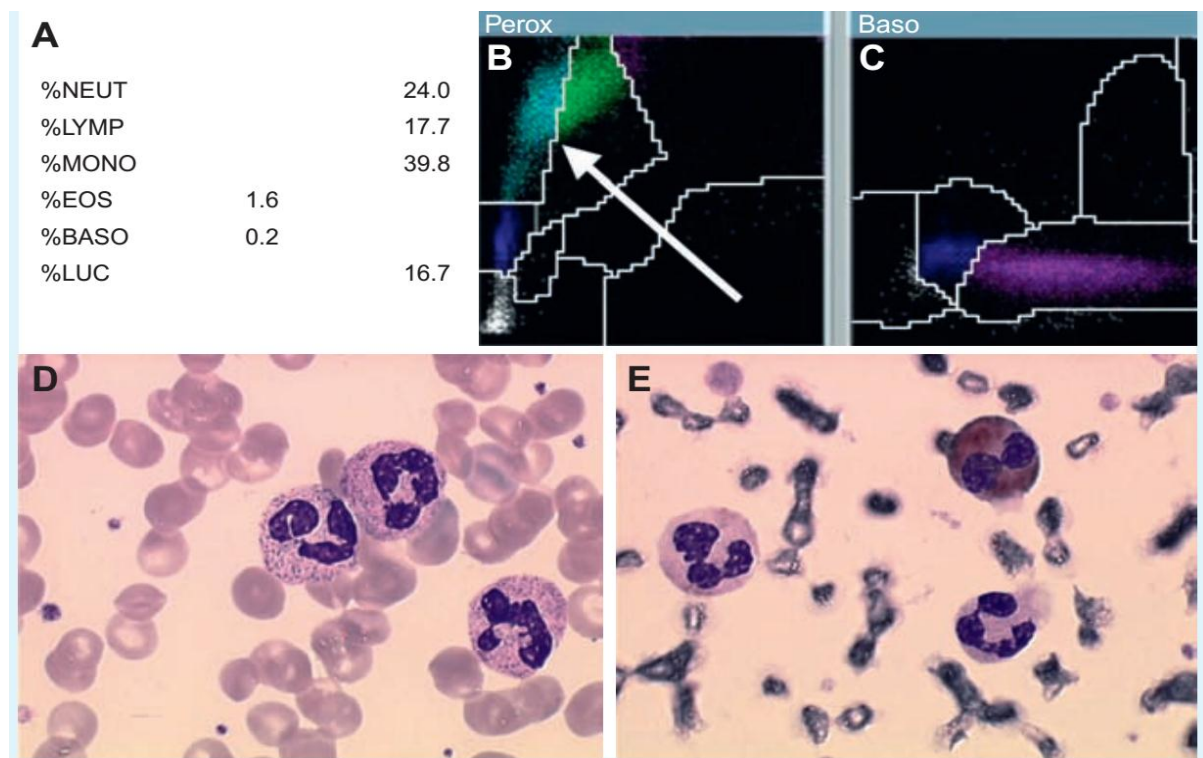


Figure 31: Déficit partiel en myéloperoxydase. La formule leucocytaire (A) montre un % faible de neutrophiles et élevé de monocytes et de grandes cellules non classées (LUC) ($N < 2\%$). L'histogramme biparamétrique Perox (B) montre un nuage des neutrophiles dévié vers la gauche, positionné sur la fenêtre des monocytes (vert) et des LUC (bleu turquoise), alors que l'histogramme du canal « basophiles (Baso, C) montre un nombre normal de cellules polylobées. Ceci génère une alarme. L'étude du frottis sanguin coloré au MGG montre une formule de répartition normale, sans anomalie morphologique des neutrophiles (D), alors que la cytochimie de la myéloperoxydase (E) confirme le déficit en peroxydase dans une partie des neutrophiles (Siemens Advia 120) ^[193]

6.3.2 Examen du frottis de sang

L'examen du frottis de sang est au centre du diagnostic ; il est impératif, afin de détecter les fausses neutropénies par agglutination [196], de rechercher la présence de cellules pathologiques ou de détecter des anomalies morphologiques. Une technique de leucoconcentration ou le paramétrage spécifique d'un microscope automatisé le cas échéant, peut éventuellement être mis en œuvre pour rendre plus sensible la recherche des cellules anormales. Pour les hémogrammes réalisés ultérieurement chez un adulte, le frottis sanguin est conseillé si l'examen microscopique précédent date de plus de 90 jours, a fortiori si la neutropénie se majore (une différence de 30 % est proposée). Il sera refait au-delà de 30 jours s'il s'agit d'un enfant[188].

L'examen du frottis sanguin permet : D'éliminer les fausses neutropénies liées à un déficit en peroxydases ou à un phénomène de leuco-agglutination, d'étudier la morphologie des polynucléaires neutrophiles, permet aussi la recherche des signes de dysplasie : Noyau hypo- ou hypersegmenté, hypogranulation, présence de cellules anormales : myélémie, érythroblastes, Cellules tumorales : blastes, tricho-leucocytes, grands lymphocytes granuleux

Pour limiter les difficultés d'interprétation, la réalisation du frottis ainsi que sa coloration de May-Grünwald Giemsa sont essentielles (lames dégraissées, étalement homogène – ni trop fin ni trop épais (Fig. 32) –, colorant préparé récemment (<24 h) avec de l'eau tamponnée (pH 7). Un bon critère d'évaluation d'une coloration correcte est l'aspect rose/orangé des hématies.

L'examen du frottis comporte le classique décompte des populations leucocytaires mais requiert également un balayage attentif de la lame, notamment le long des bords, car les cellules anormales ne sont pas toujours réparties de façon homogène. Lors de neutropénie isolée ou de bi- ou pancytopenie, en l'absence d'étiologie évidente, le biologiste doit réaliser un décompte sur au moins 200 cellules, balayer l'ensemble du frottis à la recherche de cellules anormales (Fig. 33) et (Tableau XXI), même s'il n'existe aucune alarme de l'automate : en effet, un faible pourcentage de blastes ou d'autres cellules anormales ne sont souvent détectés ni par les automates, ni par des techniciens peu entraînés. En cas de leucopénie profonde, l'examen de plusieurs frottis peut s'avérer nécessaire. De plus, il est

utile parfois de préciser le degré de segmentation nucléaire des granulocytes : on établit alors la formule d'Arneth. [187, 197, 198].

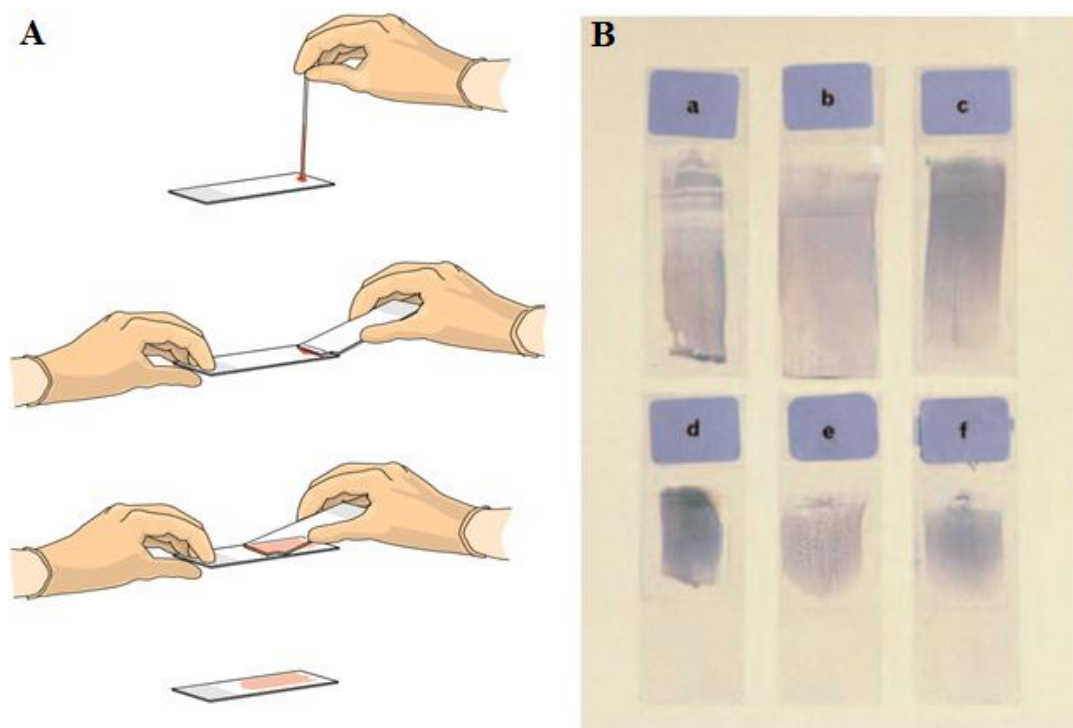


Figure 32: Méthode de réalisation d'un frottis sanguin. A. Méthode de réalisation d'un frottis sanguin. B. Frottis sanguins insatisfaisants et satisfaisants : (a) une pression inégale a produit des crêtes; (b) trop large et trop long sur les bords et la queue du film ne peut pas être examinée de manière adéquate; (c) trop long et strié par un répartiteur irrégulier; (d) trop épais et court à cause du mauvais angle ou vitesse de propagation; (e) distribution uniforme du sang les cellules ont été interrompues parce que la lame était grasse; (f) satisfaisant^[198]

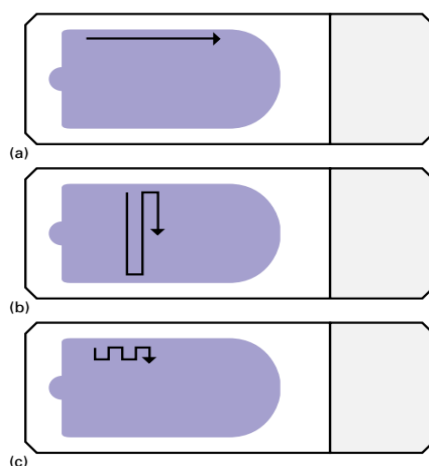


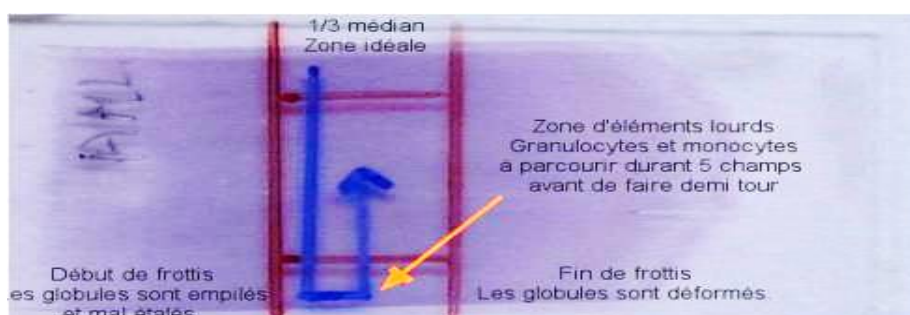
Figure 33: Schémas de lecture d'un frottis sanguin. Schémas de frottis sanguins montrant des modèles de lecture utilisés pour la numération leucocytaire différentielle^[198]

Tableau XXIII. Parcours du frottis sanguin en vue de la réalisation d'une formule leucocytaire^[199]

Principe

La formule leucocytaire correspond à la distribution des différentes variétés leucocytaires identifiées le long d'un parcours qui tient compte de la distribution des globules blancs lors de l'étalement (les granulocytes et les monocytes sont plus fréquemment rencontrés sur les bords et en bout de frottis). Cette distribution doit être représentative de la répartition physiologique des leucocytes.

Technique de parcours



Résultats

Identifier ainsi 200 leucocytes minimum et calculer le pourcentage des différentes variétés.

Calculer à l'aide de la numération des leucocytes les **valeurs absolues** indispensables à l'interprétation de la formule leucocytaire.

Remarques

Des leucocytes anormaux ou immatures peuvent être identifier lors du parcours ; ils sont à inclure dans le pourcentage et à introduire dans la formule leucocytaire soit avant l'élément mature correspondant, soit à l'endroit le plus justifié.

Des érythroblastes peuvent être également rencontrés ; ces derniers ont été dénombrés lors de la numération des cellules nucléées et il est nécessaire d'effectuer une correction de cette numération afin qu'elle ne corresponde uniquement qu'à celle des leucocytes.

Les automates réalisent une analyse en flux d'une quantité beaucoup plus grande de cellules selon différents critères physiques (diffraction lumineuse avec mesure à différents angles, conductance de signaux électriques...). L'étude informatique des éléments obtenus permet dans de nombreux cas de rendre la formule leucocytaire. Mais la présence d'anomalies cytologiques érythrocytaires, leucocytaires et/ou thrombocytaires nécessitera l'analyse microscopique d'un frottis sanguin coloré.

Les anomalies morphologiques des lignées granuleuses (dégranulation ou hypogranulation, anomalies de segmentation des polynucléaires, anomalies de condensation de la chromatine...) doivent être précisées sur le compte rendu (**Fig. 34 et 35**) [187]. Un frottis et phénotype sanguin est systématiquement demandé à la recherche d'une prolifération LGL dont la clonalité est démontrée par le caractère monoclonal du réarrangement du TCR γ [185].

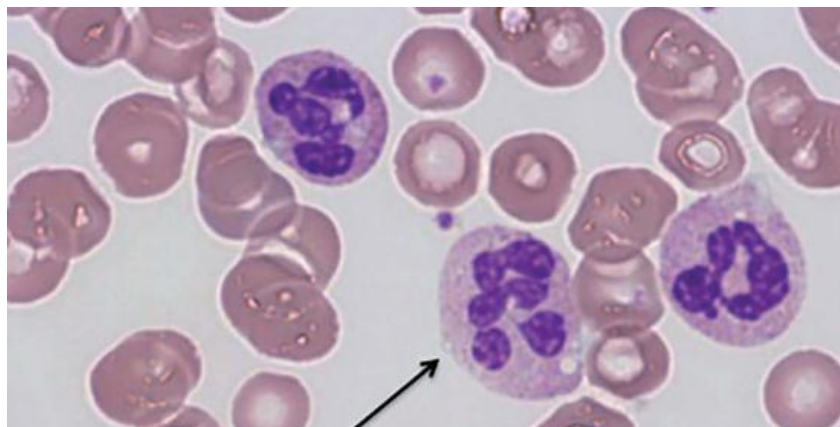


Figure 34: Exemple de polynucléaires hypersegmentés. (Obj. X100, coloration MGG)^[187]

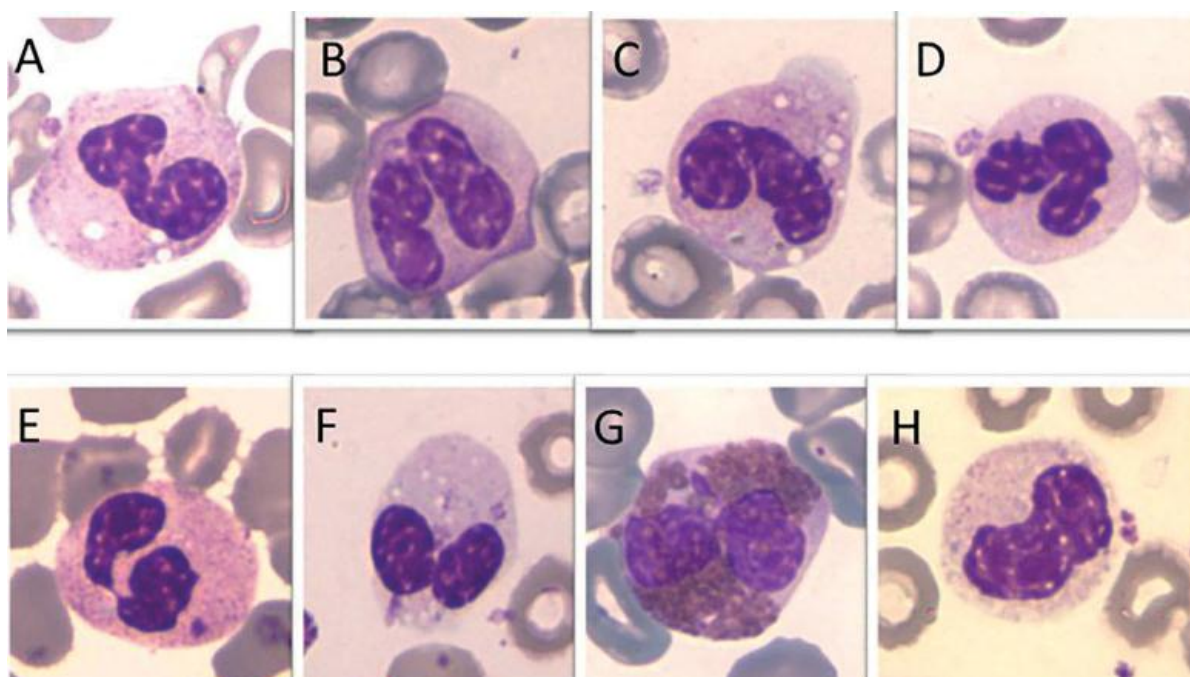


Figure 35: Anomalies de condensation de la chromatine et des granulations des PNN. A. PNN vacuolé et mal segmenté ; B et C. PNN hypogranuleux et hyposegmenté ; D. PNN dégranulé ; E et F. PNN avec noyau en bissac ; G. PNE hypogranuleux ; H. PNN hyposegmenté et hypogranuleux. (obj x100, coloration MGG)^[187]

Sur les frottis sanguins les amas leucocytaires ont une taille variant de quelques-uns à plusieurs centaines de PNN par amas : l'examen au faible grossissement doit être attentif car plus les amas sont volumineux plus ils sont rares et donc difficiles à détecter (localisés dans les franges des frottis) (**Fig. 36**). Des granulocytes immatures (myélocytes ou métamyélocytes) ou des neutrophiles non segmentés sont observables dans ces amas, et parfois quelques lymphocytes ou monocytes semblent y avoir été piégés. Divers anticoagulants préparés spécialement ont été proposés pour pallier l'agglutination. Le chauffage de l'échantillon à 37 °C diminue inconstamment la taille et le nombre des agrégats et ne doit pas être proposé comme moyen d'obtenir une numération leucocytaire exacte. Un prélèvement de sang sur citrate trisodique est à conseiller en première intention. La dilution immédiate de sang capillaire dans un milieu sans EDTA prévient l'agglutination[193].

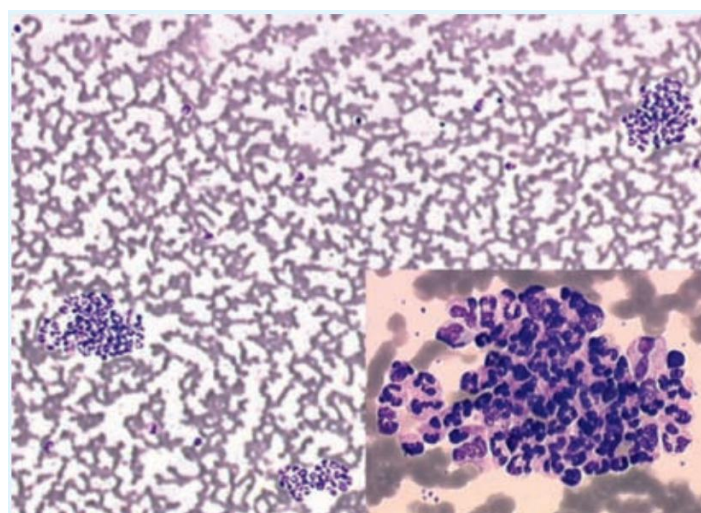


Figure 36: Agrégats de polynucléaires neutrophiles, (frottis sanguin MGG observés au faible grossissement), avec l'un d'entre eux agrandi. Ils sont suffisamment volumineux pour être négligés par l'automate, comme dans le cas présent où l'examen de la lame était justifié par une leucopénie avec neutropénie signalée par l'automate (patient VIH+)^[193]

Des éléments spécifiques devraient être recherchés sur le frottis sanguins, ce qui pourrait suggérer des syndromes myélodysplasiques, tels que les neutrophiles pseudo-Pelger-Huet, l'hypogranularité et les corps de Dohle (**Fig. 37**), l'hypogranularité, la macrocytose et les globules rouges dimorphes avec une population hypochrome. Les processus mégalo-blastiques, tels que les carences en vitamine B12 et en acide folique (**Fig. 38**), ne sont pas associées de manière caractéristique à une neutropénie isolée, mais cette dernière

prédomine occasionnellement (surtout en présence d'une infection aiguë). Chez un patient neutropénique, il faut toujours rechercher spécifiquement de grands lymphocytes granuleux (LGL) (**Fig. 39**). Une augmentation modeste pourrait indiquer un processus cellulaire réactif des cellules T tueuses naturelles (NK), et une augmentation plus spectaculaire pourrait alerter sur la prolifération clonales des cellules T-NK ou NK [200].

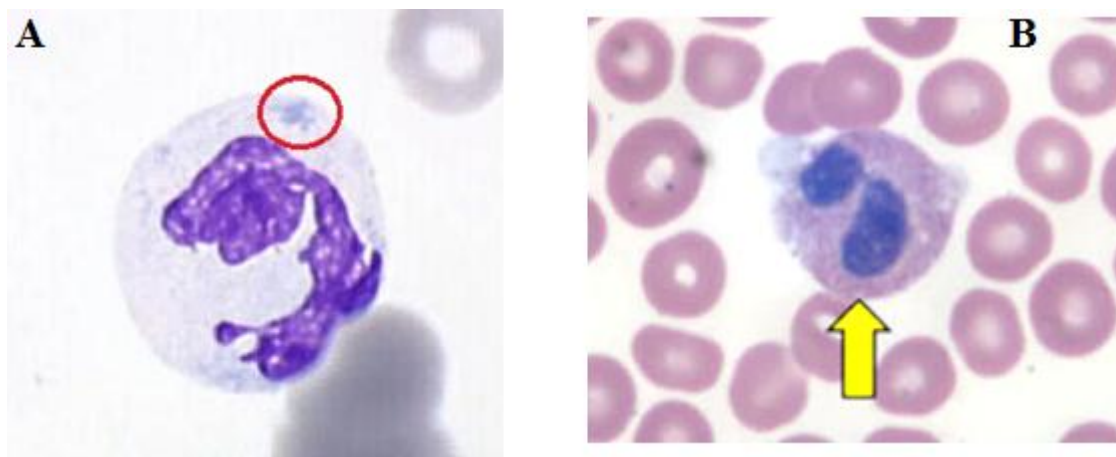


Figure 37: PNN et syndromes myélodysplasiques. A. Corps de Döhle dans un neutrophile mature. Cytoplasme dépourvu de granulations et segmentation nucléaire anormale (Syndrome myélodysplasique). **B. Neutrophile Pseudo-Pelger-Huët**, hyposégmentation du noyau neutrophile et condensation excessive de la chromatine^{[201][202]}

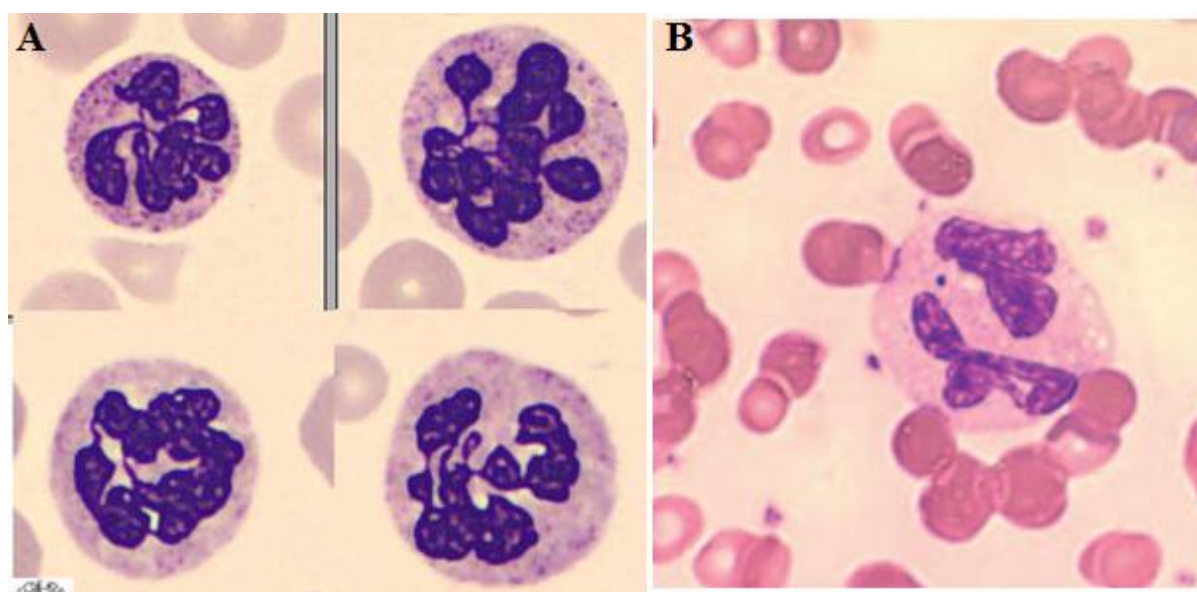


Figure 38: Troubles de segmentation des PNN. A. Frottis sanguin d'un enfant atteint de SIDA, PNN dysmorphique (gigantisme, double noyau, fragmentation nucléaire). **B. Neutrophiles avec noyau hypersegmentés :** carence en vitamine B12^[203]

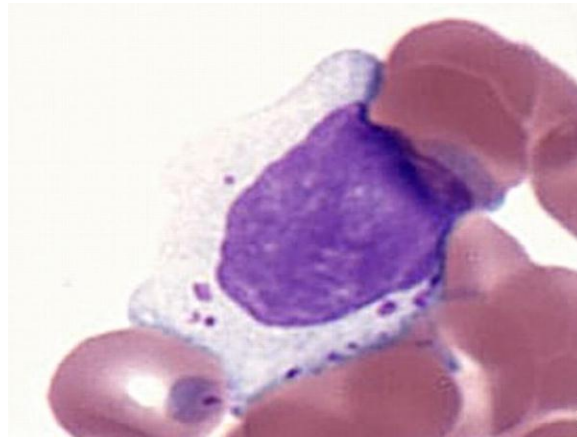


Figure 39: Grands lymphocytes granuleux^[204]

6.3.3 Tests de démargination des PNN :

L'appréciation de la taille du pool marginé des PNN peut être intéressante dans l'évaluation de certaines neutropénies dont l'origine ne peut être clairement établie sur la base de l'anamnèse, de l'ethnie du patient et de son état clinique. Certains patients atteints de neutropénie chronique présentent des troubles de la distribution des PNN dans leurs différents pools physiologiques, et cette situation peut être mise en évidence par des tests de mobilisation des granulocytes. Cependant, les tests de stimulation ou l'étude de la démargination des PNN sont aujourd'hui peu utilisés, car contraignants, et n'apportant que peu d'information pratique [63, 186, 205].

6.3.3.1 Test de démargination par la prednisone

Il consiste à effectuer plusieurs numérations des polynucléaires dans les 4-6 heures qui suivent l'injection d'une dose unique de glucocorticoïdes (généralement prednisone 1-2 mg / kg). Celui-ci entraîne une démargination des polynucléaires alors qu'il est évidemment sans effet immédiat sur la production médullaire. Une augmentation de nombres des PNN à un niveau normal indique une fausse neutropénie par hypermargination et peut rendre l'examen de la moelle osseuse inutile (**Fig. 40**) [64].

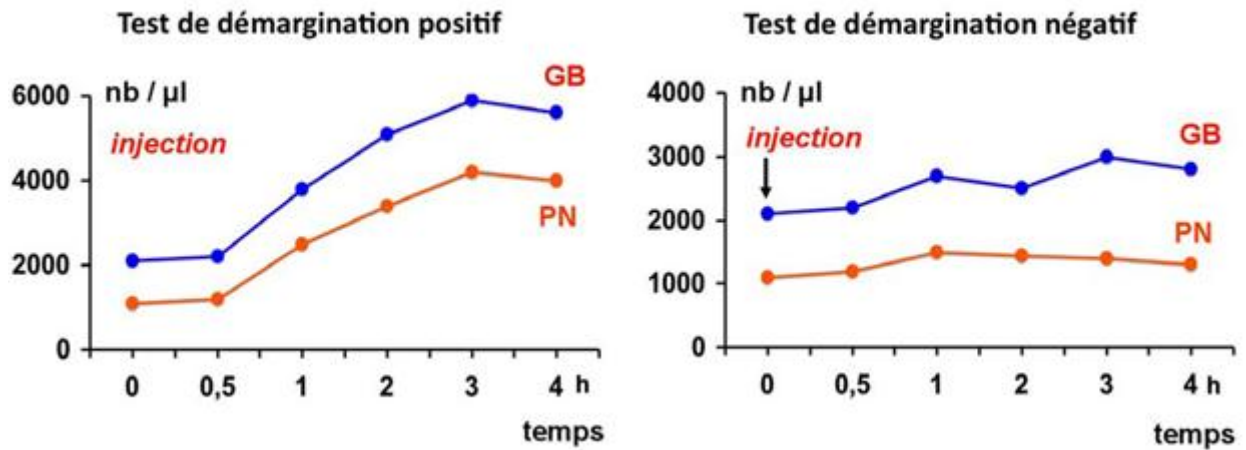


Figure 40: Test de démargination par la prednisone. Exemples d'un test positif et d'un test négatif^[206]

Pancari et al ont proposés un test qui consiste à une injection d'une dose de 1 mg / kg de prednisone avec une numération des PNN avant et 24 heures après l'administration pour évaluer la variation du nombre absolu de neutrophiles. Ce test a permis de différencier entre une neutropénie par hypermargination et une neutropénie d'origine centrale dans le cadre d'une neutropénie médicamenteuse causée par la Lénalidomide (**Fig. 41 et 42**)^[207].

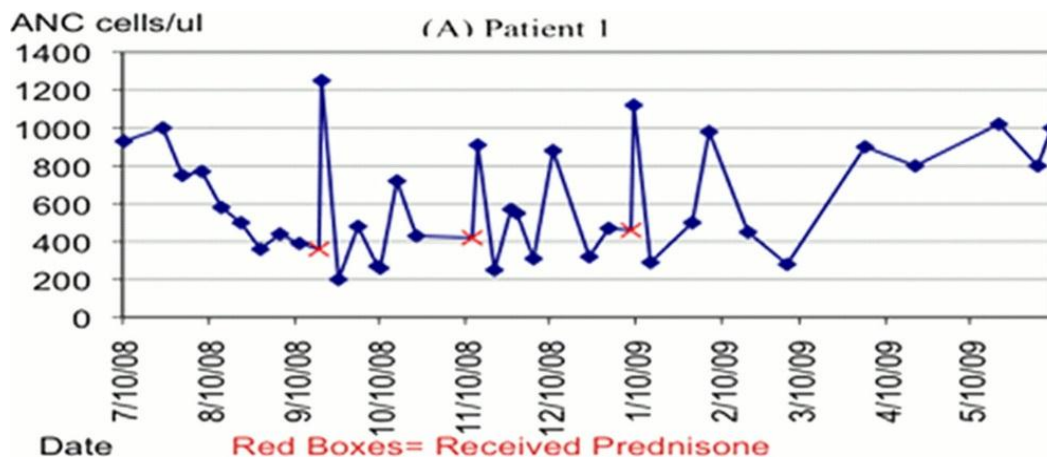


Figure 41: Test de démargination positif. Augmentation de nombres des PNN après 24 heures d'administration de prednisone^[207]

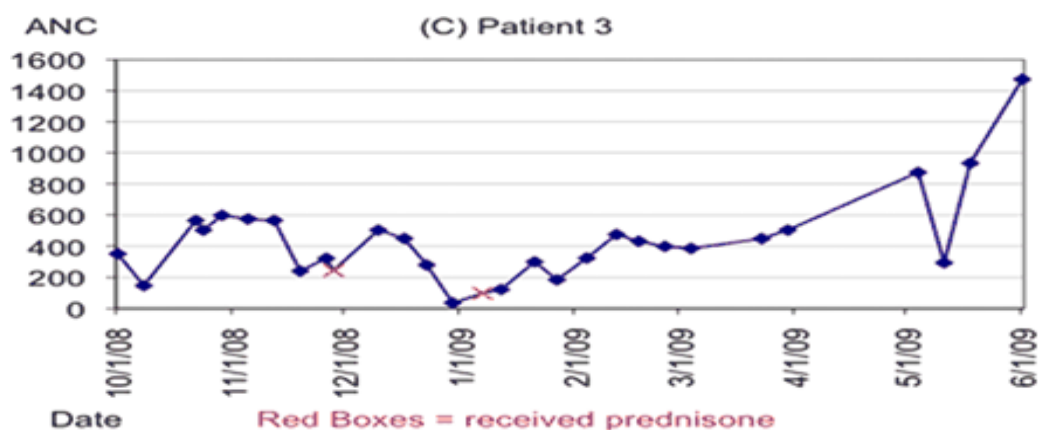


Figure 42: Test de démargination négatif. la Lénalidomide a été arrêté le 2/1/09, indiquant une véritable myélosuppression comme cause de la neutropénie^[207]

6.3.3.2 Test de démargination par l'hydrocortisone

Le test de mobilisation des granulocytes avec une dose unique de 200 mg d'hydrocortisone intraveineuse avec un intervalle de 4 heures entre les numérations initiales et finales des neutrophiles permet de différencier entre une fausse neutropénie par hypermargination d'une vraie neutropénie[205].

6.3.3.3 Test de démargination par l'adrénaline

L'adrénaline est utilisée préférentiellement grâce à sa facilité d'utilisation. Il consiste à effectuer une l'injection sous cutanée de 0.5 mg/m² d'adrénaline. La numération des polynucléaires est effectuée avant l'injection t_0 puis 15, 30, 60 et 180 min après. Lorsqu'un trouble de la margination est en cause, le nombre absolu des PNN augmente en moyenne de 50% [208].

6.3.4 Recherche d'anticorps anti-neutrophiles

Les anticorps anti-neutrophiles, appelés anticorps contre l'allo-antigène humain neutrophile (Human Neutrophil Alloantigen HNA), sont dirigés contre les glycoprotéines de surface des neutrophiles. Les méthodes de détection des anticorps anti-neutrophiles sont basées sur les tests décrits ci-dessous.

6.3.4.1 Test direct ou cellulaire : Test d'immunofluorescence des granulocytes

Le test d'immunofluorescence des granulocytes (*Granulocyte Immunofluorescence Test GIFT*) est un test de diagnostic sérologique direct qui détecte les anticorps anti-neutrophiles circulants dans le sérum du patient. Les neutrophiles fixés au ParaFormaldéhyde (PFA) sont incubés avec le sérum pour permettre aux anticorps réactifs aux neutrophiles de se lier aux épitopes antigéniques. Lors du diagnostic, il est prudent d'utiliser un réactif anti-globuline à large spectre élevé au moins pour les trois classes d'anticorps majeurs, afin de garantir la détection d'anticorps humains qui pourraient être principalement des IgM ou des IgA. Les neutrophiles sont ensuite lavés et incubés avec un mélange réactif d'IgG, d'IgM et d'IgA anti-globuline humaine marquée par fluorescence. Les neutrophiles marqués sont ensuite analysés par cytométrie de flux ou par microscopie à fluorescence (**Fig. 43**).

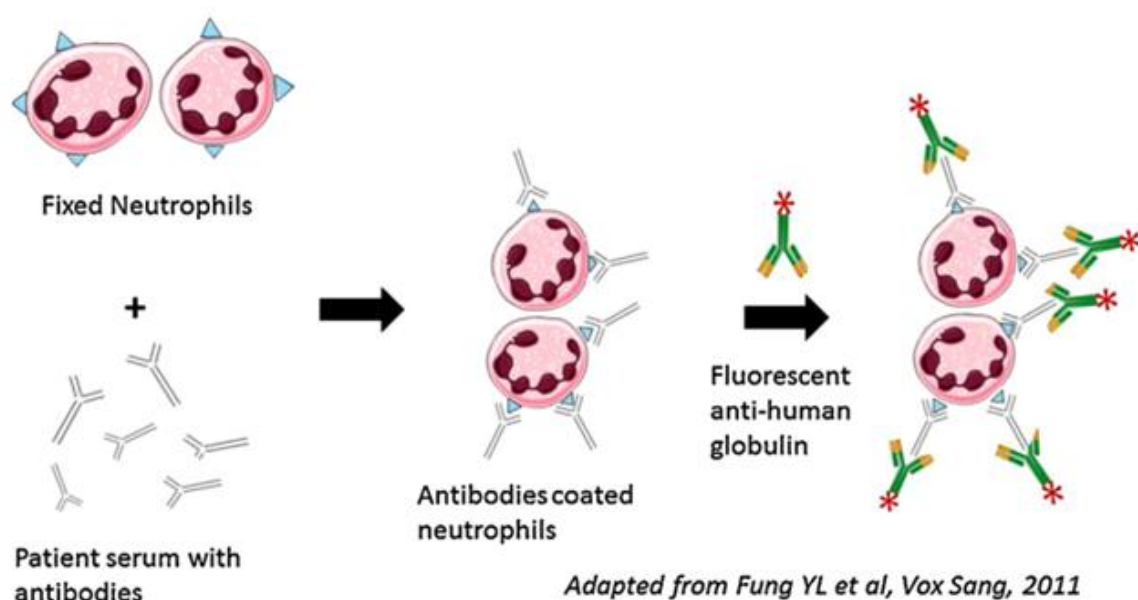


Figure 43: Test d'immunofluorescence des granulocytes (GIFT)^[209, 210]

En termes simples, le GIFT identifie les anticorps qui se lient aux PNN. Ce test est capable de détecter les anticorps spécifiques aux PNN ainsi que certains anticorps anti-HLA de classe I. Les percées techniques qui ont placé le GIFT parmi les tests « Gold Standard » ont été l'utilisation d'un fixateur de PFA à 1% combiné avec des réactifs anti-globuline F (ab ') 2.

Le rôle de la fixation est de ;1) inactiver les récepteurs Fc pour empêcher la liaison non spécifique par les immunoglobulines ;2) stabiliser les anions sur les membranes cellulaires et 3) empêcher la régulation des intégrines leucocytaires ou d'autres antigènes fonctionnels. L'intérêt de l'étape de fixation dépend de l'objectif du diagnostic. Les PNN non fixés sont plus sensibles, mais les PNN fixés sont plus spécifiques. Pour le diagnostic de la neutropénie auto-immune de l'enfance, la fixation peut être omise pour améliorer la sensibilité[211]. La fixation des cellules par PFA avant l'exposition à des sérums de test a éliminé la fluorescence intracellulaire et a réduit significativement la fluorescence membranaire non spécifique. Les membranes du PNN ont démontré une charge négative accrue après la fixation du PFA, ce qui les rend moins sensibles à la liaison non spécifique des protéines plasmatiques [209, 210].

6.3.4.2 Test indirecte ou sérique : Test d'Agglutination des Granulocytes

L'agglutination des neutrophiles produite par les anticorps IgG dans le GAT (*Granulocyte Agglutination Test GAT*) est un processus actif, qui se déroule en deux phases : au cours de la première étape, les anticorps réactifs aux neutrophiles se lient aux antigènes natifs sur les neutrophiles non fixés, sensibilisant les cellules. Au cours de la deuxième étape, les neutrophiles sensibilisés subissent une chimiotaxie et se déplacent vers d'autres PNN pour former des agglutinats microscopiques qui sont vus et classés au microscope (**Fig. 44 et 45**)[147].

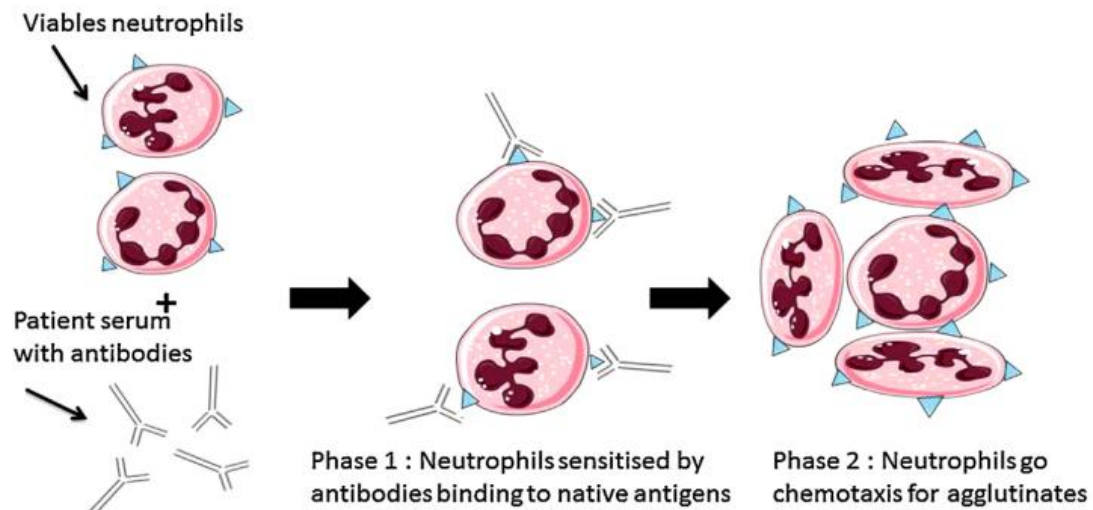


Figure 44: Test d'Agglutination des Granulocytes (GAT)^[209, 210]

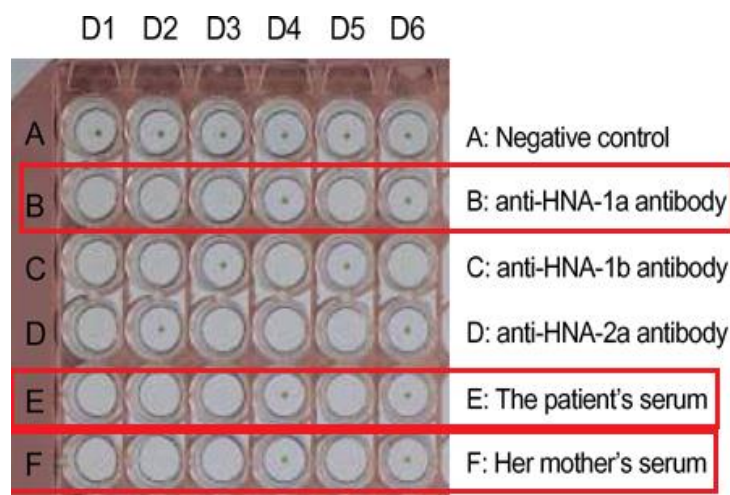


Figure 45: Détection d'anticorps anti-neutrophile (HNA-1a) par technique GAT. Chez un nouveau-né atteint de neutropénie allo-immune néonatale associée à un anticorps anti-neutrophile (HNA-1a). Les sérums du patient et de la mère (rangées E et F) ont réagi avec les antigènes granulocytaires des donneurs D ;1, 2, 3 et 5, qui avaient en commun HNA-1a (voir rangée B)^[212]

Ce processus actif nécessite des cellules viables, de l'énergie et un cytosquelette intact, des températures basses, des inhibiteurs du métabolisme cellulaire ou de la formation de microfilaments ou microtubules vont entraver cette agglutination active entraînée par la chimiotaxie. Ce test est moins sensible, sauf pour la détection des anti-HNA-3a. Pour obtenir des résultats fiables, les cellules doivent être isolées du donneur sain chaque jour d'investigation. Pour les tests GIFT et GAT, la présence d'une grande quantité d'anticorps HLA ou de complexes immuns peut conduire à des résultats faussement positifs. L'utilisation du test précédent peut identifier les anticorps anti-HLA et confirmer la spécificité des anticorps anti-HNA. Le GAT montre essentiellement l'un des caractères fonctionnels du PNN en réponse à l'anticorps IgG se liant spécifiquement à un épitope antigénique. En revanche, les anticorps IgM contre les antigènes de PNN permettent des liaisons directes entre les PNN et cette agglutination se produit de manière optimale à basse température[210].

Parce que le GIFT et le GAT peuvent détecter des anticorps anti-HLA des PNN, des mesures sont régulièrement prises pour différencier les anticorps anti-HLA des anticorps anti-HNA. En bref, l'approche consiste à incuber des échantillons de sérum de test avec des pools de plaquettes pour permettre l'absorption des anticorps anti-HLA mais pas des anticorps anti-HNA. Par conséquent, en testant des échantillons avec et sans absorption des plaquettes, les anticorps anti-HNA peuvent être différenciés des anticorps anti-HLA[210, 213].

6.3.4.3 Immobilisation d'anticorps monoclonaux de l'antigène granulocytaire

Le Test d'immobilisation d'anticorps monoclonaux de l'antigène granulocytaire (*Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigens MAIGA*) peut se résumer en deux étapes. Dans la première étape, les anticorps du sérum du patient se lient aux antigènes sur des neutrophiles phénotypés non fixés. Des anticorps monoclonaux sélectionnés dirigés contre des glycoprotéines porteuses de HNA ou de HLA sont ensuite ajoutés pour marquer l'anticorps humain complexé avec l'antigène PNN sur la surface cellulaire (Fig. 46). Ce complexe antigène-anticorps relativement stable (Ag-Ab) est capturé et immobilisé dans des puits de microtitrage revêtus d'anticorps anti-souris de chèvre dans la deuxième étape du test. La réaction Ag-Ac spécifique est visualisée par la détection de l'Ac humain capturé avec des anti-globulines IgG marquées à la phosphatase alcaline. Actuellement, il est recommandé de com-

biner les tests GIFT et GAT pour optimiser la détection des anticorps anti-neutrophiles et d'utiliser le test MAIGA pour confirmer sa spécificité (**Tableau XXII**)[147, 210].

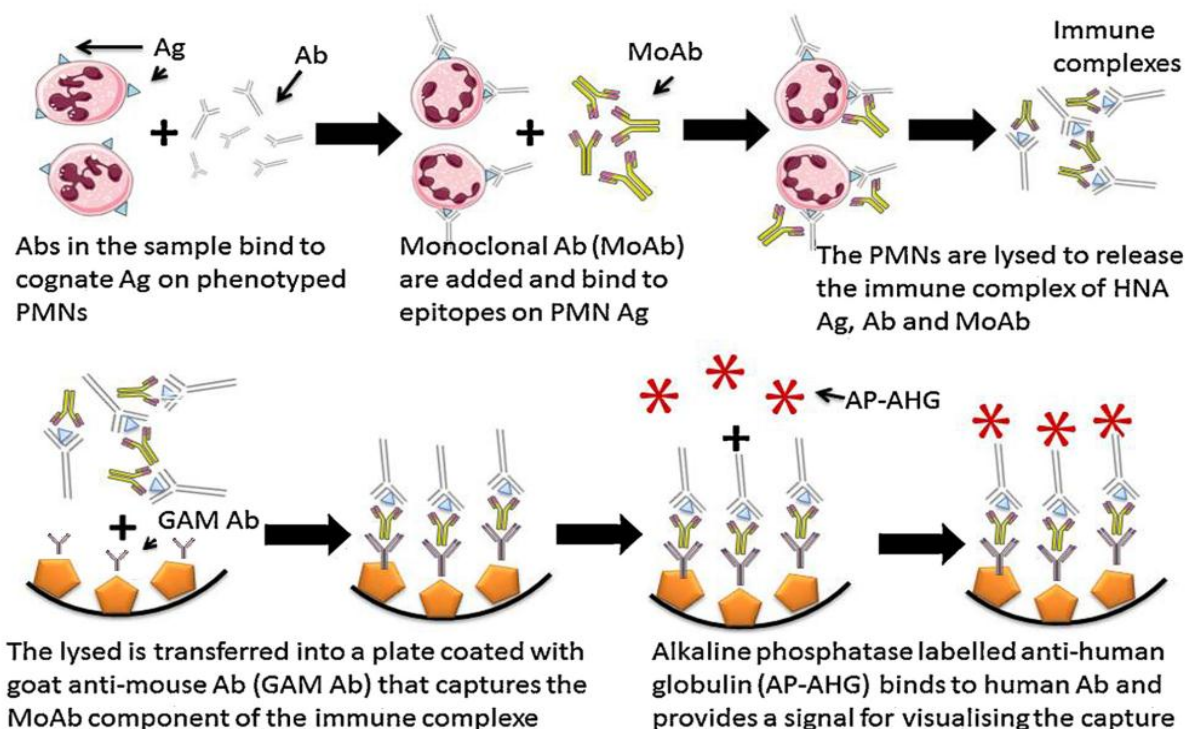


Figure 46: Immobilisation d'anticorps monoclonaux de l'antigène granulocytaire (MAIGA)^[209, 210]

L'utilisation d'anticorps monoclonal dicte que le test est spécifique de l'épitope. Cependant, il est important de noter que les résultats négatifs au MAIGA n'indiquent pas nécessairement des réactions faussement positives dans les tests de dépistage. La négativité de MAIGA peut être due à l'absence d'anticorps de capture appropriés, à l'encombrement stérique et à d'autres effets tels que le phénomène de prozone [214].

Par conséquent, le choix du clone est important et les problèmes de compétition et d'encombrement stérique du site de liaison de l'Ac humain par la liaison de l'anticorps monoclonal peuvent produire des résultats faussement négatifs. D'autres limites du MAIGA sont qu'il s'agit d'un test complexe et long et qu'il nécessite un grand nombre de PNN phénotypés[210].

Tableau XXIV. Détails des différentes HNA, sur quelles cellules elles sont exprimées et leur techniques de détection^[210]

Groupe antigénique	Expression	GIFT	GAT
HNA-1	PNN	Oui	Oui
HNA-2	PNN	Oui	Oui
HNA-3	PNN, Lymphocytes, Plaquettes, Rein, Rate, Tissu placentaire, tissu ganglionnaire	Oui/Non	Oui
HNA-4	Granulocytes, Monocytes, Lymphocytes-T	Oui	Oui
HNA-5	Granulocytes, Monocytes, Lymphocytes-T, Lymphocytes-B	Oui	Oui

6.3.5 Myélogramme et Biopsie ostéomédullaire

L'étude de la moelle osseuse est indiquée lorsque les données cliniques et les études du sang périphérique évoquent un dysfonctionnement médullaire. Elle doit être précédée par l'évaluation de l'histoire médicale, de l'examen physique, de l'hémogramme et du frottis sanguin. Elle permet d'amener ou de confirmer le diagnostic d'une pathologie impliquant le système hématopoïétique. La ponction biopsie médullaire permet d'effectuer un prélèvement de moelle osseuse, dans un but d'analyse cytologique (myélogramme), histologique (biopsie), microbiologique (myélo-culture, PCR), immunophénotypique ou cytogénétique [215].

Le myélogramme est l'ensemble des éléments fournis par l'examen au microscope d'un frottis de moelle osseuse hématopoïétique recueillie par ponction-aspiration. Il comprend l'appréciation de la richesse du frottis en cellules nucléées (lignée mégacaryocytaire comprise), du pourcentage de chacune des catégories de cellules et de leur morphologie. Il permet également la mise en évidence de parasites, d'agents infectieux et de cellules tumorales d'origine médullaire ou étrangères (métastases). Parmi les indications du myélogramme on trouve les modifications persistantes et inexpliquées d'une lignée cellulaire (diminution cellulaire ; anémie, neutropénie, thrombocytopénie) [216].

La biopsie ostéomédullaire est nécessaire pour analyser la structure histologique de la moelle osseuse. Si elle n'autorise pas une approche cytologique aussi fine que le myélogramme, elle permet d'apprécier de manière objective la richesse cellulaire de la moelle et la répartition des différentes lignées au sein du stroma médullaire inaccessible à la ponction. Les indications de la biopsie ostéomédullaire sont liées aux limites du myélogramme et notamment à l'ensemble des circonstances où la cytologie est trop pauvre pour être interprétable[216].

L'aspiration de la moelle osseuse et la biopsie doivent être effectuées sur certains patients afin d'évaluer la cellularité et la maturation myéloïde. Des études supplémentaires de moelle osseuse telles que l'analyse cytogénétique et des colorations spéciales pour détecter la leucémie et d'autres affections malignes doivent être obtenues chez les patients présentant des anomalies intrinsèques présumées chez les progéniteurs myéloïdes et chez les patients suspects de malignité[64].

L'étude médullaire est nécessaire mais doit être restreinte aux cas non expliqués après les examens sanguins. Le myélogramme permet d'éliminer une hémopathie maligne, de séparer les moelles riches, normales ou présentant seulement un blocage tardif de maturation. L'atteinte de la lignée granuleuse est élicitee, avec soit une absence totale d'éléments granuleux, soit un blocage de maturation à un stade précoce (myéloblaste promyélocyte), ou plus tardif (myélocyte métamyélocyte) avec excès d'éléments à ce stade et absence d'éléments granuleux au-delà.[217].

La lecture d'un frottis médullaire consiste en une observation à faible grossissement pour apprécier la cellularité globale puis ensuite en une lecture à fort grossissement (objectif 100 à immersion) en queue de frottis afin d'effectuer une formule et d'observer la morphologie des cellules. L'examen au fort grossissement permet une analyse cytologique précise. Toutes les modifications sont décrites, les éléments inhabituels sont notés. Par ailleurs, il est nécessaire de reconnaître non seulement les cellules médullaires normales, mais aussi les cellules néoplasiques qui ont la propension à infiltrer la moelle osseuse, les organismes qui peuvent infecter la moelle et enfin les processus (par exemple l'érythrophagocytose) qui apparaissent dans certaines conditions pathologiques[216].

6.3.5.1 Techniques de lecture au microscope

Elle se fait en 2 temps : une première lecture, rapide, à un faible grossissement (x10 ou x20), une seconde lecture approfondie à l'immersion (x100) pour établir le pourcentage des cellules médullaires[218].

- *La première lecture au faible grossissement*

Apprécie la richesse de la moelle, permet de compter les mégacaryocytes, recherche d'éventuels amas de cellules, enfin choisit le meilleur endroit, bien étalé, pour faire le décompte des cellules médullaires.

- *La seconde lecture à l'immersion*

Permet d'établir le pourcentage des cellules médullaires. Pour cela il faut : donner un nom à toutes les cellules observées, compter au moins 200 cellules, rendre le résultat sous forme du pourcentage de chaque catégorie cellulaire, rédiger une conclusion avec un commentaire sur les éventuelles anomalies constatées.

Donner un nom à toutes les cellules est essentiel sous peine de fausser complètement le résultat final. Doivent être comptabilisées et nommées toutes les cellules comprenant un cytoplasme et un noyau, il ne faut pas « sauter » celles où l'on hésite, au besoin ouvrir une rubrique « cellules de nature non définie » et revoir ces cellules en fin de comptage si leur pourcentage est important (> 2 à 3%), faire attention aux noyaux nus ou aux cellules éclatées (s'ils sont nombreux il peut s'agir de la cellule pathologique), comptabiliser dans un champ les cellules visibles en entier et non coupées sur les bords du champ. Le Nombre de cellules examinées et comptées doit être au moins de 200, mais il peut s'avérer nécessaire d'en compter plus (400) en cas d'anomalies de maturation (blocage médullaire). Il convient de compter ensemble la lignée granuleuse, la lignée érythroblastique et les cellules blanches non granuleuses et de rapporter leur taux à 100. Commentaire et conclusion sont utiles si des anomalies de répartition sont constatées ou si l'on observe des anomalies morphologiques d'une lignée ou d'un type cellulaire[206, 216].

6.3.5.2 Myélogramme et neutropénies

Dans les cas des neutropénies médicamenteuses et toxiques, le myélogramme peut montrer soit une hypoplasie globale de toute la lignée granuleuse, soit un blocage plus tardif au stade du promyélocyte alors que les précurseurs sont morphologiquement normaux (**Fig. 47**). L'évolution hématologique est fonction de la profondeur du blocage de la granulopoïèse et dure de 7 à 14 jours. En cas d'atteinte toxique, la neutropénie peut s'installer plus progressivement. Le myélogramme montre alors une hypoplasie médullaire globale, avec une disparition des précurseurs granuleux.

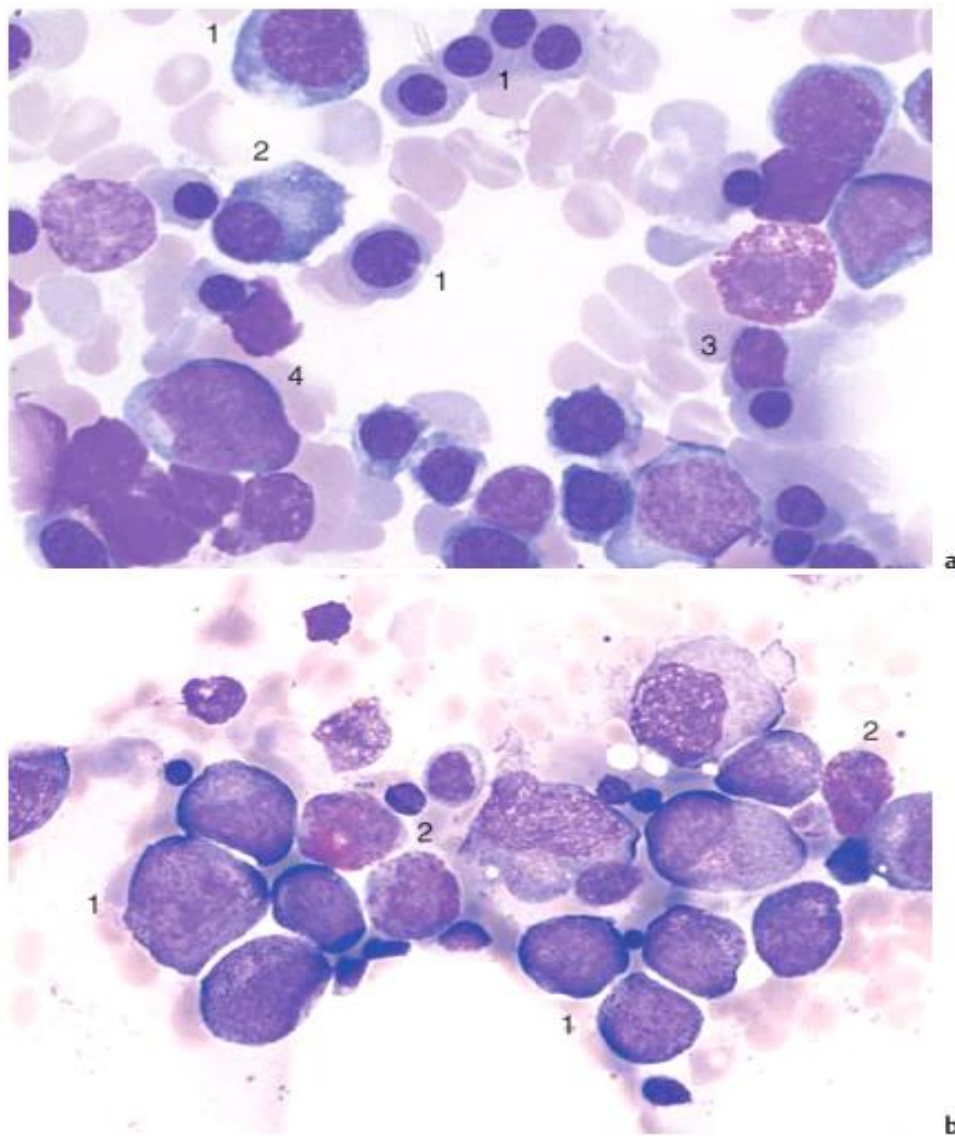


Figure 47: Moelle osseuse et agranulocytose médicamenteuse. a) Dans la phase précoce d'agranulocytose, la moelle osseuse présente uniquement des cellules précurseurs de globules rouges (1), des cellules plasmatiques (2) et des lymphocytes (3); dans cet échantillon, un myéloblaste (4), signe de régénération, est déjà présent. b) moelle osseuse dans une agranulocytose pendant la phase promyélocytaire, montrant presque exclusivement des promyélocytes (1); des granulocytes éosinophiles (2) sont également présents^[219]

Des aspects atypiques de la moelle ont été décrits au cours de l'agranulocytose médicamenteuse. La moelle peut prendre un aspect myéloblastique constitué d'éléments granuleux immatures pouvant suggérer une hémopathie maligne débutante. Cette présentation cytologique est le reflet d'une déplétion préférentielle des compartiments de maturation et de réserve des granulocytes, associée à une expansion du compartiment de multiplication. Cette situation

est difficile, dans ce cas l'analyse du sang est très utile puisqu'en principe, il n'existe pas d'anémie, de thrombopénie et de blastose périphérique, ce qui permettra de trancher. Il ne faut pas hésiter à refaire un hémogramme et une ponction médullaire quelques jours plus tard. Une hyperplasie lymphoplasmocytaire associée à une aplasie granuleuse peut rendre l'interprétation délicate, de même qu'un aspect monohistiocytaire[107].

En cas de Neutropénie auto-immune, le myélogramme montre une hyperplasie de la lignée granuleuse avec parfois un blocage tardif. La présence d'une macrophagie des polynucléaires intramédullaires a été décrite et constitue un élément positif en faveur de ce diagnostique (**Fig. 48**) [32].

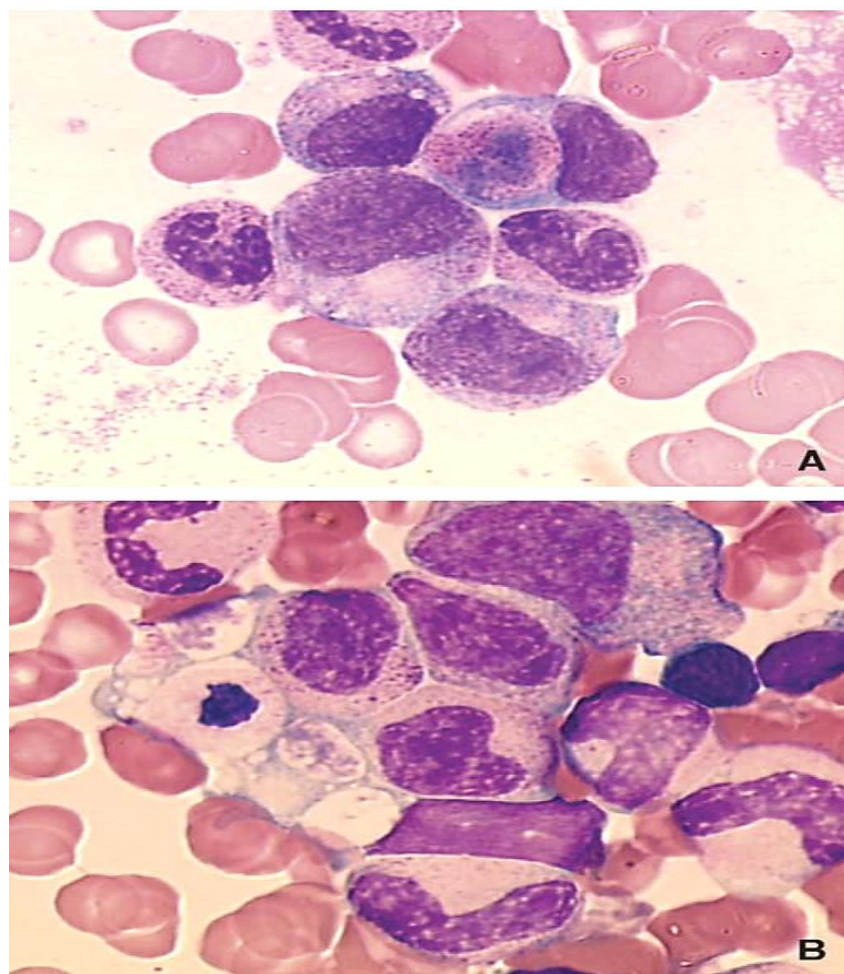


Figure 48: Moelle osseuse d'un enfant atteint de neutropénie auto-immune. A. Phagocytose sélective d'un polynucléaire neutrophile. **B.** Absence de blocage de maturation de la lignée granuleuse. Le compartiment de réserves est modérément diminué. Histiocyte contenant plusieurs granuleux à différents stades de maturation, diversement dégradés^[32]

En cas de neutropénie carentielle, un déficit en folates ou vitamine B12 engendre des troubles de la maturation médullaire dominés par une mégaloblastose, et une tendance à l'hypersegmentation des noyaux (**Fig. 49**).

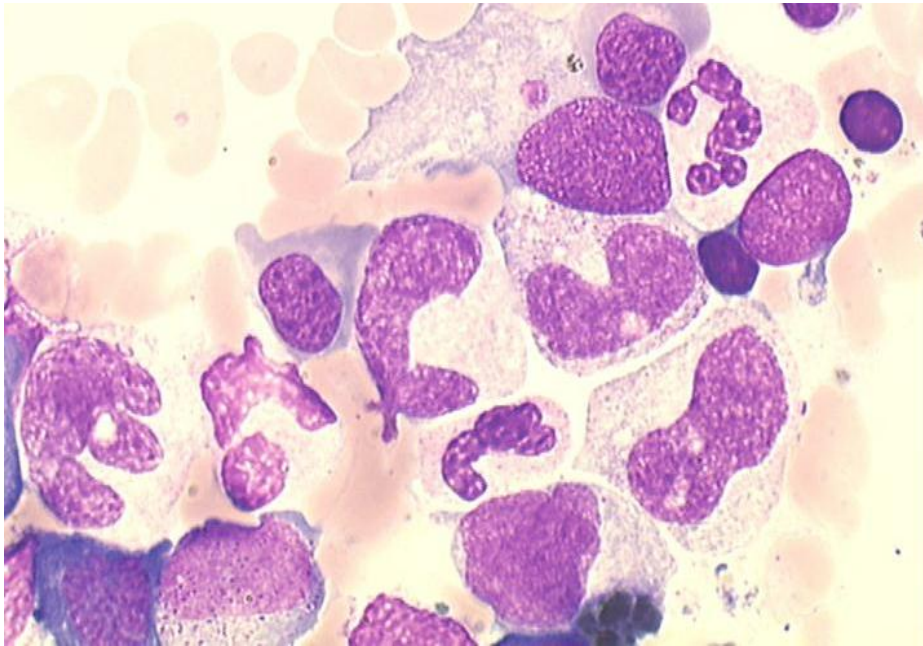


Figure 49: Moelle osseuse et carences en vitamine B12 et folates. Dysgranulopoïèse caractérisé par une augmentation de taille des myélocytes et métamyélocytes : ces derniers ont un noyau anormalement allongé (en ruban)^[220]

Le myélogramme réalisé dans le cadre des neutropénies infectieuses montre un aspect de « blocage de maturation » de la lignée granuleuse traduisant probablement une consommation accrue de PNN au niveau des tissus avec déplétion brutale des compartiments médullaires de maturation et de réserve.

Dans les infections bactériennes sévères, les caractéristiques de la moelle osseuse reflètent celles du sang périphérique. Il existe une hyperplasie granulocytaire avec des modifications toxiques associées (**Fig. 50**). Dans une infection massive, la moelle montre parfois une augmentation des précurseurs des granulocytes mais avec peu de cellules en maturation. Dans la fièvre typhoïde, l'aspiration de la moelle osseuse ne montre que des caractéristiques non spécifiques, mais sa culture peut être utile car elle augmente le taux de détection de 50%. En cas de brucellose, la moelle osseuse est généralement hypercellulaire avec une hémophagocytose proéminente et une augmentation des éosinophiles et des plasmocytes, mais chez certains

patients ont peut observer une pancytopenie associée à une moelle hypocellulaire. Aussi la culture de la moelle osseuse est plus souvent positive que l'hémoculture, environ 90% par rapport à environ 70%, mais comme le diagnostic peut être établi par sérologie, l'aspiration de la moelle osseuse n'est pas indiquée à cette fin. Une hypoplasie réversible de la moelle osseuse entraînant une pancytopenie sévère a été rapportée dans la légionellose.

Les infections bactériennes sévères conduisent à une hypercellularité de la moelle en raison de l'hyperplasie granulocytaire. Il y a souvent un Left-shift des neutrophiles, c'est-à-dire une augmentation du nombre de précurseurs immatures (myélocytes et promyélocytes) par rapport aux neutrophiles polynucléaires matures. Cependant, l'évolution normal de la granulopoïèse est conservé, les cellules les plus immatures (principalement les promyélocytes) étant prédominantes dans la région paratrabéculaire.[221].

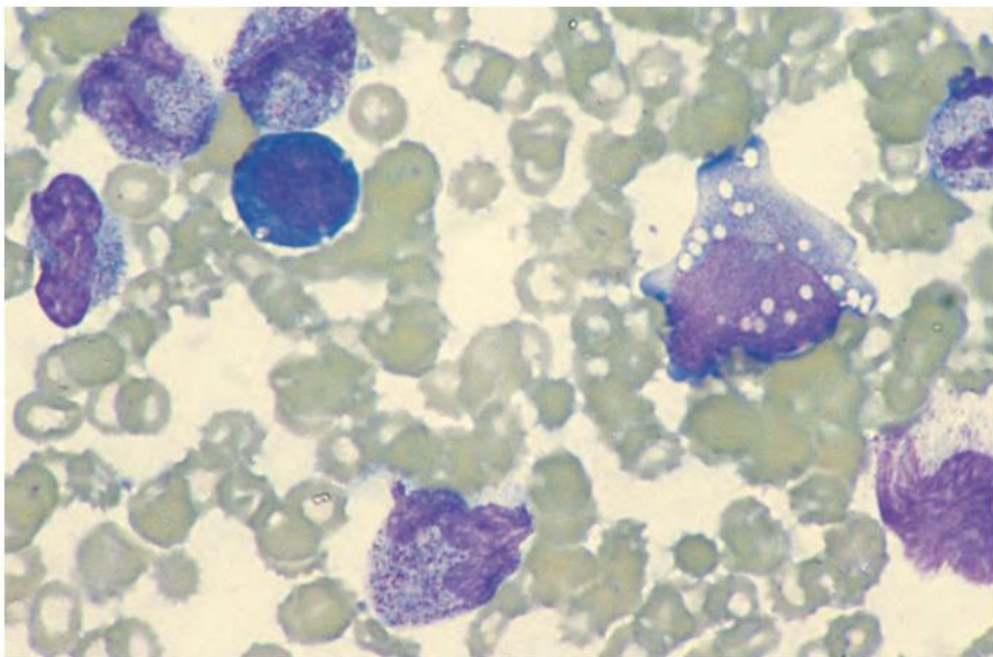


Figure 50: Moelle osseuse et infection, chez un patient atteint d'une infection sévère présentant une granulation toxique importante et une vacuolisation de précurseurs de neutrophiles (MGG ×100)^[221]

Plusieurs virus (EBV, CMV, HHV6, PVB-19, ...) sont considérés comme agents responsables d'un syndrome d'activation macrophagique qui provoque une neutropénie (**Fig. 51**) [138].

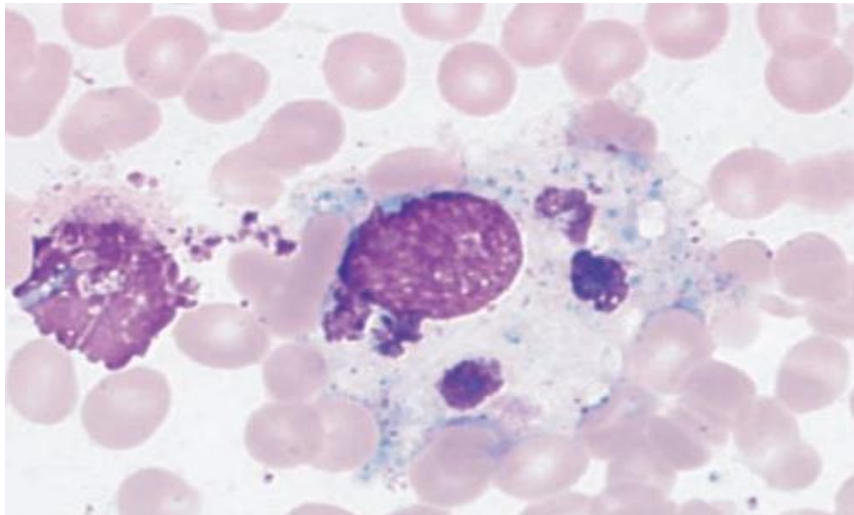


Figure 51: Myélogramme et infection par le parvovirus B19. présence de macrophages qui phagocytent des cellules de la lignée granulocytaire^[138]

6.3.6 Culture des progénitures granulo-monocytaires

Les cultures de progéniteurs hématopoïétiques permettent l'étude fonctionnelle du tissu hématopoïétique. Elles ont contribué à la compréhension de la hiérarchisation de l'hématopoïèse à partir d'un compartiment de cellules souches. Ces techniques nécessitent une certaine expertise et sont réalisées dans des centres spécialisés, souvent en relation étroite avec un plateau de thérapie cellulaire. La culture des progéniteurs peut également participer à l'arbre diagnostique de certaines affections hématologiques. Enfin, ces tests clonogéniques restent des outils précieux pour l'étude physiopathologique des hémopathies ou des troubles de l'hématopoïèse.

Les cultures de progéniteurs ont permis de mieux comprendre certaines pathologies comme les aplasies idiopathiques, qui aboutissent à une raréfaction des cellules hématopoïétiques primitives, vraisemblablement par un mécanisme auto-immun prédominant. Dans les syndromes myélodysplasiques, une diminution de la clonogénicité des progéniteurs a été rapportée sans relation directe avec l'état apoptotique des cellules[222].

La culture des progéniteurs CFU-GM repose sur la mise en évidence indirecte des progéniteurs hématopoïétiques présents dans un échantillon par leur capacité à former des colonies sur milieu semi-solide contenant différents facteurs de croissance. Ces facteurs per-

mettent la prolifération et la différenciation des cellules immatures en divers types de cellules matures. Les colonies sont dénombrées et identifiées généralement après 14 jours d'incubation sauf justification contraire[223].

Les cultures de progéniteurs hématopoïétiques, selon leur indication, peuvent être réalisées à partir de cellules médullaires ou sanguines. Un prélèvement sur EDTA est préconisé. L'utilisation d'un autre agent anticoagulant, comme l'héparine, peut interférer avec les tests fonctionnels. Dans le cas d'un prélèvement médullaire, précieux et souvent de faible volume, une lyse des globules rouges peut être préférable pour limiter la perte d'éléments leucocytaires. La densité d'ensemencement doit être définie pour chaque type de progéniteur et chaque système de culture pour permettre de distinguer aisément les colonies entre elles et une clonogénicité (nombre de colonies rapporté à un même nombre de cellules initiales) maximale.

On distingue deux principales techniques de culture cellulaire (Fig. 52):

- à court terme (1–3 semaines), réalisées en milieu nutritif semi-solide à base de méthylcellulose ou de collagène, additionné de cytokines adaptées au type de progéniteur recherché ; *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) pour les séries granuleuses.
- à long terme (7–10 semaines), réalisées en milieu liquide, sans adjonction de cytokines, mais en présence de cellules stromales qui reconstituent un équivalent de microenvironnement médullaire

La représentativité de chaque type de progéniteur respecte globalement la hiérarchie cellulaire médullaire, les plus immatures étant les moins nombreux. La lecture des cultures en méthylcellulose est réalisée au microscope inversé et les colonies sont identifiées selon des critères morphologiques. Les avantages de cette technique sont la relative facilité d'identification des colonies cellulaires et le maintien de cellules vivantes en culture permettant leur collection pour des analyses complémentaires.

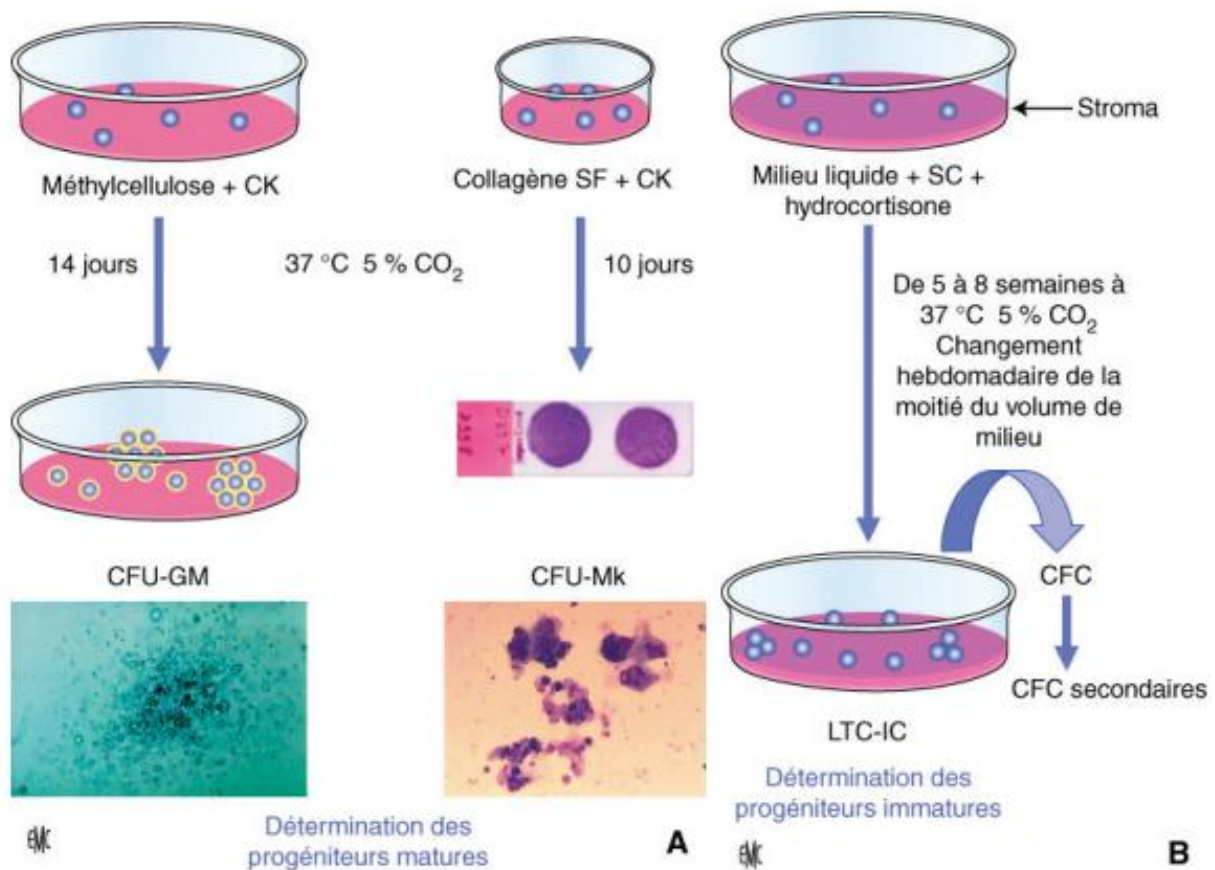


Figure 52: Techniques de cultures des progéniteurs hématopoïétiques. à court terme **(A)** et à long terme **(B)**: avec **CK** : cytokines ; **SF** : serum free ; **CFU-GM** : colony forming unit granulo-monocyte ; **CFU-Mk** : colony forming unit megacaryocyte ; **LTC-IC** : long term colony initiating cell ; **CFC** : colony forming cell ; **SC** : sérum de cheval^[222]

La croissance de micro colonies aux dépens des colonies de tailles normales serait en faveur d'une myélodysplasie. Au contraire, en cas de neutropénie périphérique ou médicamenteuse, la pousse de ces progéniteurs *in vitro* est normale ou augmentée.

Les cultures de progéniteurs sont des techniques manuelles dont les résultats restent encore très centre-dépendants, en fonction de la préparation de l'échantillon, du milieu de culture choisi et du lecteur. Le développement de milieux commerciaux tend cependant à limiter cette variation intercentres. Les conditions d'acheminement (chocs thermiques, délai) et les caractéristiques du produit cellulaire (globules rouges, plaquettes, polynucléaires, anticoagulant) influencent les tests clonogéniques^[222].

6.3.7 Dosage du lysozyme sérique

Le lysozyme, décrit par Fleming en 1922, est une enzyme capable de détruire non seulement les bactéries non pathogènes, mais aussi la plupart des organismes pathogène pour l'homme. Dans les phagocytes humains tels que les granulocytes neutrophiles et les monocytes, le lysozyme est stocké dans différents types de granules, y compris les granules de gélatinase et les granules spécifiques

Le lysozyme hydrolyse la liaison bêta-glycosidique entre l'acide N-acétylmuramique et N-acétylglucosamine dans le peptidoglycane des parois cellulaires bactériennes et peut lier des polymères de N-acétylglucosamine (Fig 52)[224].

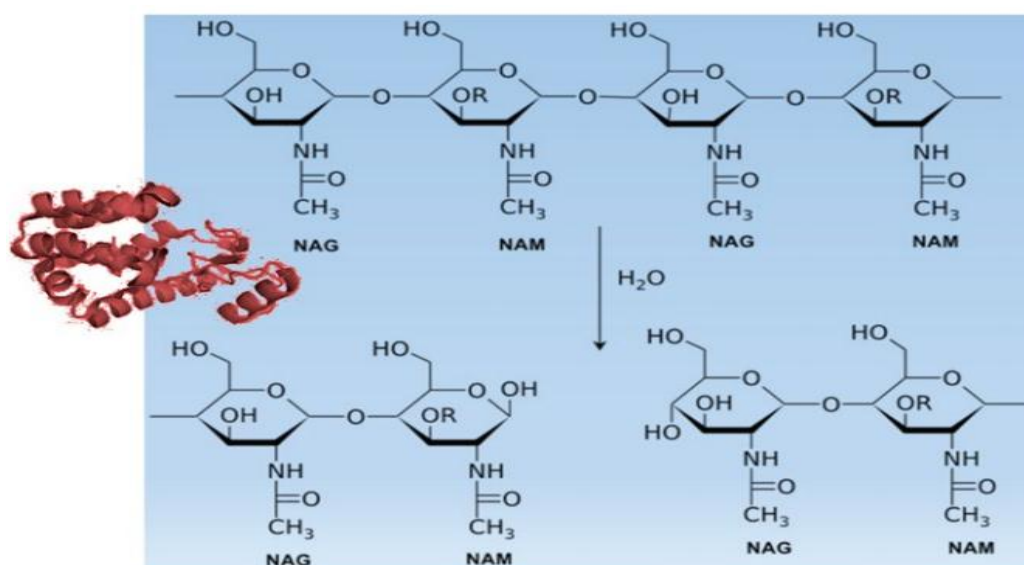


Figure 53: Effet catalytique du lysozyme sur le peptidoglycane [224]

Le lysozyme sérique provient uniquement de la destruction des cellules des lignées granulocytaire et monocyttaire, qui contiennent cette enzyme stockée dans leurs lysosomes. Son taux sérique est un reflet fidèle de l'importance du pool cellulaire granulocytaire et monocyttaire. Ainsi, la concentration sérique de lysozyme augmente proportionnellement au degré de renouvellement cellulaire, ce qui explique son augmentation constante dans les syndromes myéloprolifératifs comme la leucémie myéloïde chronique (LMC) et certains syndromes myélodysplasiques avec composante monocyttaire comme la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

Le dosage du lysosome sérique aide à orienter le diagnostic vers l'hypothèse d'une neutropénie d'origine centrale car le lysozyme sérique est abaissé dans ce cas. Son dosage s'effectue par la technique d'immunodiffusion radiale (**Fig 54**). Les valeurs usuelles sont : 9,6 -16,8 mg/l dans le serum et ≤ 2 mg/l dans les urines[225, 226].

Dans cette technique, l'anticorps est distribué uniformément dans le gel de support, et l'antigène est appliqué à un puits découpé dans le gel. Lorsque l'antigène se diffuse du puits, la combinaison antigène-anticorps se produit dans des proportions variables jusqu'à ce que la zone d'équivalence soit atteinte et qu'un anneau stable se forme dans le gel. La surface de l'anneau obtenue est une mesure de la concentration d'antigène, qui peut être comparée à une courbe d'étalonnage obtenue en utilisant des étalons de concentration connue [227].

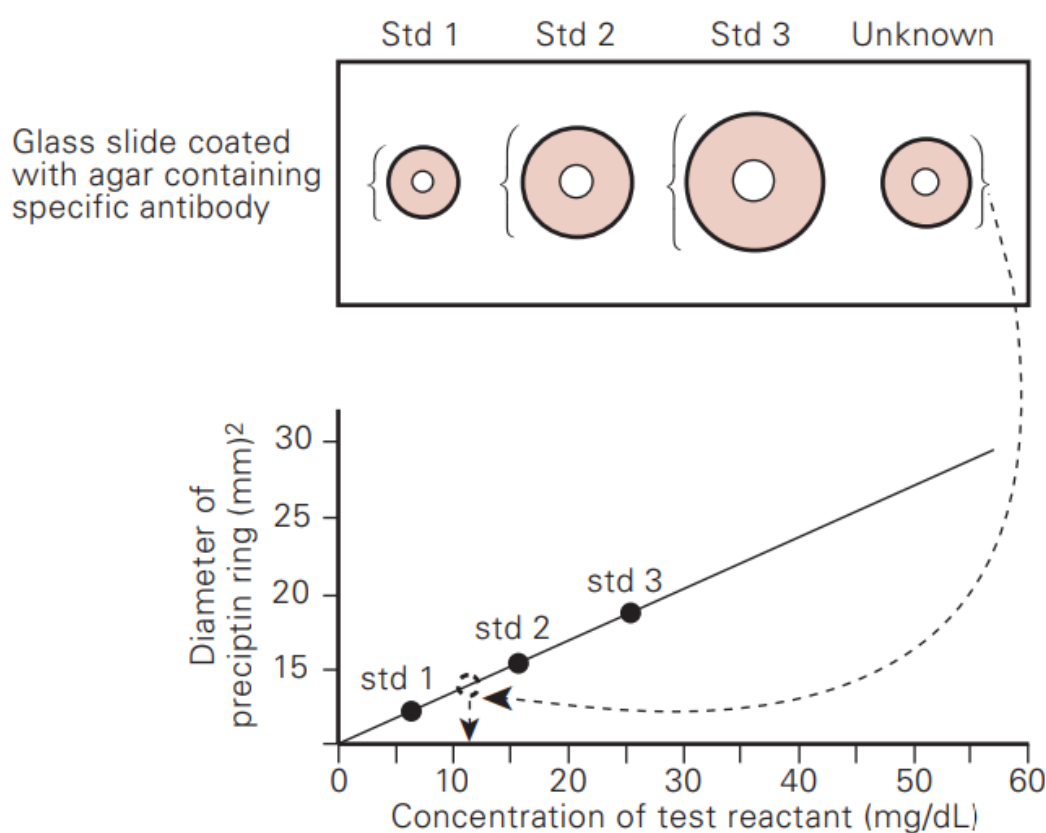


Figure 54: Immunodiffusion radiale. Le diamètre de l'anneau formé est proportionnel à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon. Dans la méthode de Mancini, la concentration est proportionnelle au carré du diamètre. **Std** ; Standard ^[227]

6.3.8 Autres tests :

Les examens biochimiques ont pour objet l'évaluation de la fonction rénale et de l'équilibre hydroélectrolytique. Le dosage de lactate artériel doit être proposé si un sepsis sévère est détecté ou suspecté. Le dosage veineux de lactate est moins fiable. De plus, les tumeurs très évoluées peuvent s'accompagner d'acidose lactique liée à la prolifération tumorale. D'autres examens, notamment le bilan hépatique, sont considérés comme utiles en première intention. En l'occurrence, le bilan hépatique pourrait permettre de reconnaître des symptômes occultes de sepsis sévère.

Les examens microbiologiques usuels sont la réalisation un examen cytbactériologique des urines (la bandelette urinaire étant le plus souvent négative lors d'une neutropénie), la réalisation d'hémocultures sur flacons aérobie et anaérobie. Si le patient n'est pas en sepsis sévère ou en choc septique, la règle est le prélèvement de deux paires d'hémocultures. Si le patient est porteur d'une voie veineuse centrale (84 % des patients d'oncohématologie portent un tel dispositif), il est nécessaire de réaliser des hémocultures différentielles entre le cathéter et le sang périphérique. Si le flacon prélevé sur le dispositif pousse avec un pathogène 2 heures avant le sang prélevé en périphérie, il s'agit d'une infection du cathéter qu'il faut traiter comme telle.

Les autres prélèvements biologiques sont à réaliser selon le contexte clinique (coproculture si diarrhée, par exemple). Une radiographie thoracique debout ou couché de face fait partie intégrante du bilan initial si le patient a des symptômes respiratoires ou si un traitement ambulatoire est discuté.

D'autres examens peuvent contribuer à affirmer le diagnostic notamment étiologique en l'occurrence le caryotype, les tests d'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le dosage des taux sérique de folates et vitamine B12 et de la TSH, les sérologies virales (CMV, parvovirus B19, HVB, HVC), parasitaires (leishmaniose surtout dans notre contexte marocain, paludisme dans les pays d'endémie surtout subsahariens). Enfin d'autres examens peuvent être discutés en fonction des signes et symptômes[75, 130].

7 Traitement et prise en charge des neutropénies acquises

La neutropénie isolée n'est pas en soi une urgence. L'urgence tient à la présence d'une infection grave. Le bilan diagnostique aux urgences vise à identifier et à évaluer la gravité de l'épisode infectieux. Le bilan étiologique d'une neutropénie isolée peut être tout à fait effectué secondairement au passage aux urgences. Par contre, l'évaluation de la sévérité de l'épisode infectieux doit être faite sans délai, L'examen clinique et l'interrogatoire permettent de retrouver les niveaux de sévérité de ces infections[228].

7.1 Prise en charge en urgence lors d'un épisode infectieux aiguë

Il importe rapidement de reconnaître la gravité éventuelle de l'épisode infectieux par un examen clinique attentif. L'estimation du risque d'infections bactériennes peut s'aider de l'expérience acquise lors des chimiothérapies anticancéreuses, où l'importance de l'élévation de la température corporelle ($> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$) et une diminution des monocytes ($< 100/\text{mm}^3$) constituent des éléments de gravité indiscutables.

Devant une neutropénie modérée, compliquée d'une infection superficielle ou otorhino-laryngologique, il est possible de se contenter d'une antibiothérapie par voie orale et d'une surveillance ambulatoire attentive. En revanche, en cas de neutropénie sévère avec état septique, la prise en charge nécessite une hospitalisation en urgence. Après différents examens bactériologiques (hémocultures, examen cyto bactériologique des urines, prélèvements locaux...) et une radiographie du thorax, une antibiothérapie empirique, par voie parentérale, s'impose dans un délai bref, associant en règle générale une céphalosporine de troisième génération et un aminoside. La place des glycopeptides (vancomycine ou teicoplanine) de première intention est discutée. En cas de persistance de la fièvre au-delà de 48 heures, l'adjonction d'un glycopeptide s'impose et il est également logique d'ajouter un traitement antimycotique.

Si l'état septique du patient est inquiétant, il faut d'emblée associer un traitement par G-CSF, soit à la dose à laquelle répond le patient, si celle-ci est connue, soit à la dose usuelle de $5\text{ }\mu\text{g/kg/j}$, en n'hésitant pas à l'augmenter en l'absence d'amélioration.

Une telle attitude est licite même en l'absence de diagnostic étiologique précis de la neutropénie. Il n'existe aucune raison pour penser que l'administration temporaire de G-CSF puisse perturber ultérieurement la nécessaire démarche diagnostique[32].

Un contact avec un service d'hématologie (adulte ou enfant) est indispensable pour compléter le bilan dans un délai de 24 heures. Les mesures d'hygiène standards doivent être utilisées. Il n'y a pas de fondement aux ports de gants et masques, ni aux urgences, ni lors d'une hospitalisation.

Si l'évaluation de la gravité infectieuse montre l'existence de critères de gravité, le patient doit recevoir une antibiothérapie polyvalente sans délai (maxi 2 heures après arrivée aux urgences). Cette antibiothérapie est empirique et la non réalisation de prélèvements bactériologiques ne doit pas faire accepter un délai supérieur à 2 heures. Si le contact avec un service adapté ne peut avoir lieu à H24, et s'il persiste un état infectieux préoccupant, l'antibiothérapie à H48 doit viser à couvrir les bacilles gram négatifs (dont le pyocyanique), les cocci gram positifs (*Staphylococcus* et *streptococcus*) et les champignons (*Candida* et *Aspergillus*)[228].

7.2 Antibiothérapie prophylactique

La prévention des récurrences des infections chez les patients neutropéniques est une nécessité. L'indication d'une prophylaxie dépend d'une évaluation personnalisée du risque infectieux, de l'anamnèse personnelle, de l'importance de la neutropénie. Ces décisions doivent être prises en lien avec un centre de référence. La première des possibilités est une antibiothérapie prophylactique.

Il n'y a pas en 2017 de recommandations officielles sur l'antibiothérapie à utiliser dans le cadre spécifique des neutropénies acquises médicamenteuses (hors chimiothérapie). À défaut, ce sont les recommandations dans le contexte des neutropénies chimioinduites qui font référence. Cependant, les patients soumis aux chimiothérapies n'ont pas les mêmes caractéristiques. Ils sont d'avantage exposés au risque de bactéries multi-résistantes (hospitalisations fréquentes, antibiothérapies répétées, etc.). Ils sont probablement plus fréquemment infectés par des cocci à Gram positif via les sites implantables[117].

L'antibiothérapie idéale a une efficacité sur la plupart des germes habituels chez ces patients, une toxicité réduite et ne sélectionne pas de souches microbiennes résistantes. L'antibiotique qui remplit le mieux ces conditions est l'association sulfaméthoxazole/triméthoprine à la dose quotidienne de 50 mg/kg/j par voie orale. L'indication de ce médicament dans les neutropénies chroniques apparaît parfois paradoxale, car en lui-même, quoique très exceptionnellement, ce médicament peut être responsable d'une neutropénie. Cependant le rapport bénéfice/inconvénient apparaît en sa faveur dans ce contexte. Ce traitement ne prévient que partiellement la gingivo-stomatite dont souffrent ces patients, et justifie une antibiothérapie active sur la flore saprophyte buccale, en particulier les anaérobies. À ce jour, aucune prévention des infections mycosiques n'a jamais été recommandée chez les patients porteurs de neutropénies congénitales[32, 228].

Cependant *L'Infectious Disease Society of America* (IDSA) ne recommande pas l'utilisation d'antibiotiques prophylactiques chez les patients cancéreux subissant une chimiothérapie myélosuppressive, à l'exception du triméthoprine-sulfaméthoxazole chez les patients à risque de pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*. L'utilisation d'antibiotiques pour prévenir l'infection chez les patients atteints de neutropénie due à d'autres causes n'a pas été étudiée en profondeur[6].

7.3 Traitement étiologique éventuel

Lorsque la neutropénie est diagnostiquée, les options de traitement dépendent de l'étiologie et de la survenue ou non de complications infectieuses.

En cas de neutropénie médicamenteuse, la mesure thérapeutique la plus efficace est le retrait du médicament causal non essentiel, en particulier les médicaments les plus fréquemment associés à la neutropénie, mais son identification peut être difficile chez les patients polymédiqués. Habituellement, la neutropénie se résoudra rapidement après le retrait du médicament en cause. Si la neutropénie ne s'améliore pas avec le retrait du médicament et que le patient est symptomatique avec une infection ou une stomatite, il faut prendre en compte l'administration de G-CSF. Un traitement complémentaire consiste en des soins de soutien pour les complications telles que la fièvre et les infections, qui peuvent inclure des analgésiques et des antibiotiques pour les infections sévères et des agents antifongiques pour les

infections fongiques. Sans traitement, les patients peuvent éprouver des infections graves, une septicémie et un choc septique qui peuvent entraîner la mort dans 2 à 10 % des cas[125, 126]. Pour les patients qui sont asymptomatiques, la continuation du traitement par le médicament soupçonné dépend des risques relatifs de neutropénie vs les conséquences cliniques de l'arrêt d'un médicament probablement essentiel. Si l'administration du médicament se poursuit, le nombre des PNN doit être surveillé pour éviter une éventuelle progression vers l'agranulocytose[6, 110, 123].

En cas de neutropénie infectieuse qui ne se guérit pas spontanément, un traitement spécifique est instauré. À titre d'exemple, si la neutropénie est secondaire à une leishmaniose viscérale le traitement par Amphotéricine B liposomique et les dérivés de l'antimoine penta-valent (Antimoniote de méglumine ou le Stibogluconate de sodium) permet de corriger les cytopénies notamment la neutropénie de façon définitive[229].

Le traitement des neutropénies carencielles repose sur le traitement des carences vitaminiques afin de corriger les anomalies cliniques et biologiques, de recharger les réserves en vitamine (s) déficitaire (s) et de traiter si possible la cause de la carence pour prévenir les rechutes.

En cas de neutropénie auto-immune primaire, les traitements envisageables sont inconstamment actifs (immunoglobulines) ou peuvent aggraver le risque infectieux (corticoïdes). La bonne tolérance de la neutropénie ne les impose pas et il est possible dans de tels cas de se limiter à une antibiothérapie prophylactique par sulfaméthoxazole/triméthoprim. Le G-CSF est efficace, dans un bref délai (< 48 heures), mais il est exceptionnel que la gravité clinique en justifie l'utilisation, dans l'objectif de compléter le traitement d'un épisode infectieux aigu. Les antibiotiques prophylactiques ou le traitement à long terme par G-CSF ne sont pas recommandés.

En cas de neutropénie auto-immune secondaire, le risque d'infection est imprévisible. La thérapie dépend de la maladie sous-jacente. En cas de syndrome de Sjögren ou lupus systémique, les corticoïdes sont la meilleure option. Cependant, on observe fréquemment une

corticodépendance conduisant à la substitution d'agents immunosuppresseurs tels que la cyclosporine A ou des analogues. Le rituximab a parfois été utilisé avec des résultats décevants.

Lorsque la neutropénie est associée à une leucémie à LGL, un traitement est proposé lorsque le taux de PNN est inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou lorsque le patient est symptomatique. Le traitement repose sur des agents immunosuppresseurs, tels que le méthotrexate, le cyclophosphamide ou la cyclosporine A. Les corticoïdes peuvent être associés à l'agent immunosuppresseur mais ils n'ont pas montré d'efficacité en tant qu'un seul traitement. Le méthotrexate était historiquement le traitement de première intention parce qu'il était le premier agent immunosuppresseur qui a démontré son efficacité. Une étude rétrospective récente montre que le cyclophosphamide peut induire de très bons taux de réponse chez les patients atteints de leucémie à LGL anémiques et neutropéniques. La plupart des patients répondront également au G-CSF, bien que dans le cadre de la PR, cela peut provoquer une exacerbation aiguë des symptômes articulaire[147, 183, 230]

En cas de neutropénie chronique idiopathique, le traitement devrait être basé sur la gravité des symptômes ; Le G-CSF s'est révélé efficace à des doses plus faibles que dans la neutropénie congénitale sévère et sans augmentation signalée du risque de syndromes myélo-dysplasiques / leucémie myéloïde aigüe. Certains sujets peuvent nécessiter d'un traitement à long terme par le G-CSF. Cependant la majorité de patients nécessitent un traitement seulement pendant la durée de l'infection[54, 231].

7.4 Prise en charge thérapeutique d'une neutropénie fébrile

La neutropénie fébrile est une urgence clinique, car ces patients présentent un risque de défaillance hémodynamique et de choc septique. Comme dans toute situation clinique d'urgence, l'évaluation initiale va déterminer la prise en charge thérapeutique. Définir le degré de sévérité potentiel ou avéré va modifier radicalement l'orientation et les modalités de traitement.

7.4.1 Évaluation du risque individuel de complications

Dans la prise en charge d'un patient présentant une infection, deux questions cruciales doivent être posées : le patient doit-il être hospitalisé ? Si la réponse est oui, présente-t-il des signes de gravité devant faire discuter son admission en soins intensifs ou en réanimation ?

Selon la définition, un sepsis est la présence d'un agent infectieux dans un tissu normalement stérile, accompagné de signes cliniques et paracliniques au premier rang desquels une hyperleucocytose ou une leucopénie. La définition n'est donc pas opérationnelle pour les patients leucopéniques. De plus, il a été montré que les patients en aplasie fébrile présentant un sepsis sévère n'étaient détectés qu'une fois sur deux par le clinicien[87].

Si la détection de la sévérité de l'infection représente une difficulté chez tout malade, elle est encore plus difficile chez le neutropénique. Des signes cardinaux d'infection que sont la tachycardie et la polypnée sont moins fréquemment retrouvés et peu discriminants. Par ailleurs, le sepsis sévère peut être défini par la présence d'une thrombopénie, dont il est difficile de déterminer si elle revient à la sévérité d'une infection ou à la myélotoxicité d'une chimiothérapie. Dans ce contexte, le dosage de lactate artériel permet de reclasser certains patients, mais seules 25 % des neutropénies fébriles développant une forme grave d'infection dans les 48 heures ont une concentration élevée de lactate.

À côté de cette classification, des scores de sévérité de l'infection ont été développés en situation d'urgence. Deux scores principaux sont à la disposition des cliniciens, le score *Mortality in Emergency Department Sepsis* (MEDS) et le score « risque d'évolution vers le sepsis sévère et le choc » (RISSC). Cependant, leur calcul n'est pas opérationnel au lit du malade car ces scores requièrent des données non disponibles immédiatement. De plus, ils

n'intègrent pas la présence de comorbidités dont la valeur pronostique a été très largement prouvée dans le contexte de l'infection. Déterminer la sévérité de l'infection et prédire son évolution chez le neutropénique restent donc une tâche complexe. De fait, la surveillance évolutive des patients permet de prendre la décision la plus adaptée. Il en va de même pour la décision d'admission ou de traitement ambulatoire.

Le score développé par Klatersky et al. [232] pour la *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) a permis d'homogénéiser les groupes de patients inclus dans les études concernant notamment l'antibiothérapie des patients neutropéniques (**Tableau XXIII**). Ce score possède l'immense avantage de comporter des paramètres pour la plupart aisément disponibles au contact du patient. Le calcul de cet index permet de définir a priori les malades ambulatoires (index supérieur à 21) et hospitalisés (index inférieur à 21), avec une pertinence équivalente à l'avis d'experts (sensibilité 71 %, spécificité 68 %, valeur prédictive positive 91 %) pour la survenue de décès et de complications. Des données suggèrent qu'un index plus bas (inférieur à 15) prédit de plus fortes morbidité et mortalité[233].

Tableau XXV. Score MASCC^[232]

Caractéristiques	Points
Retentissement clinique absent ou minime	5
Retentissement clinique modéré	3
Absence d'hypotension	5
Absence de BPCO	4
Tumeur solide	4
Hémopathie sans antécédents d'infection fongique	4
Absence de déshydratation	3
3 Patient ambulatoire au diagnostic de neutropénie fébrile	3
Age < 60 ans	2

Les guides de bonne pratique recommandent aux praticiens l'utilisation de cet index pour guider la décision d'admission des patients neutropéniques [234]. L'algorithme proposé par l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) pour l'orientation initiale des patients avec une NF est présenté dans la **Figure 55** [135].

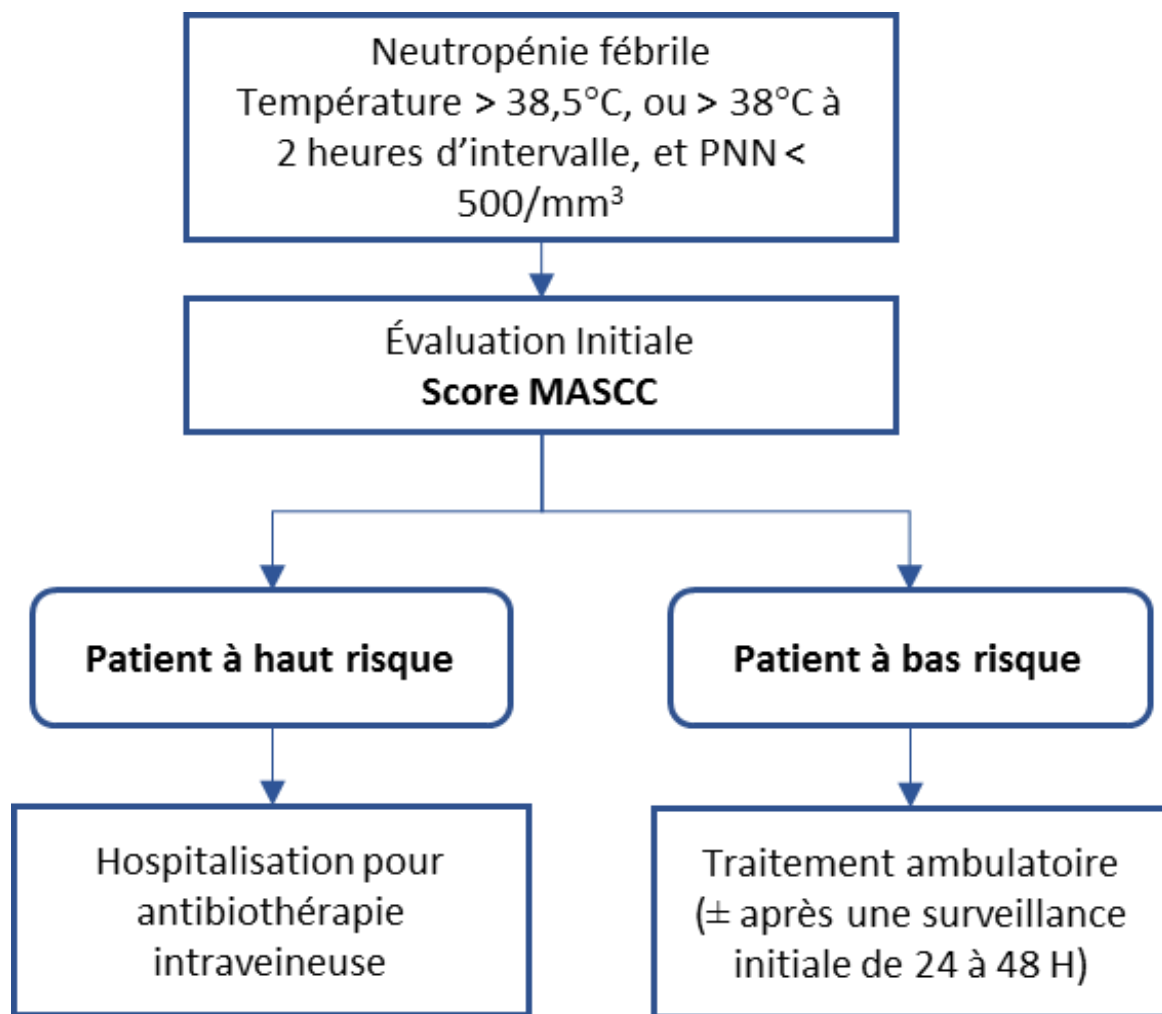


Figure 55: Algorithme de prise en charge du patient qui se présente avec une neutropénie fébrile^[235]

7.4.2 Patients à bas risque (score MASCC ≥ 21)

Pour ce groupe de patients, plusieurs études et une méta-analyse ont établi que, dans une population soigneusement sélectionnée, un traitement antibiotique ambulatoire était aussi sûr et efficace qu'un traitement parentéral en milieu hospitalier [236]. Ainsi, une enquête a prouvé que l'immense majorité des oncohématologues traitait certains patients neutropéniques fébriles en ambulatoire. Prendre cette décision repose cependant sur une évaluation minutieuse du risque individuel du malade. Une donnée inconnue est de savoir si ce traitement ambulatoire doit être mis en œuvre après une période d'observation en milieu hospitalier. Il faut retenir que les patients inclus dans les études ayant testé la stratégie du traitement oral ambulatoire étaient évalués à l'hôpital durant 6 à 24 heures avant la sortie au domicile. De plus, ces patients bénéficiaient d'un suivi extrêmement strict et irréalisable en pratique courante. Une étude récente montre que 9 % des patients mis en observation 24 heures ont développé une complication. L'applicabilité de la procédure est donc sujette à caution[86].

Prendre en compte l'ensemble de ces critères est bien entendu trop long et complexe pour être applicable en routine. L'utilisation du score MASCC, quoique recommandé par la plupart des sociétés d'oncohématologie [235] n'est pas applicable aux urgences. *The Infectious Disease Society of America* (IDSA) préconise de façon plus pragmatique que les patients ambulatoires sont ceux dont la neutropénie sera de sept jours ou moins, dont l'état clinique est stable, et sans comorbidité associée[127].

L'antibiothérapie de choix est une antibiothérapie orale. Différentes stratégies ont été rapportées dans la littérature. Leur bien-fondé repose sur le spectre couvrant la flore usuelle d'une neutropénie fébrile. L'antibiothérapie la plus souvent utilisée en France est l'association amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine. Cette combinaison a fait l'objet de plusieurs essais thérapeutiques de haut niveau de preuve, et est à privilégier car elle permet de couvrir le spectre des germes aérobies et anaérobies potentiels dans ce contexte. Cependant, d'autres stratégies sont possibles et éprouvées par des études d'impact [127].

De plus, la prise en charge ambulatoire permet une réduction significative des coûts et des risques d'infections nosocomiales liés aux NF. Concernant la méta-analyse, une antibiothérapie orale était exclue en cas d'instabilité hémodynamique, de défaillance organique, de leucose aiguë, de pneumonie, d'infection sur cathéter veineux central (CVC) et d'infection

sévère des tissus mous. Les quinolones seules n'étaient pas inférieures à la combinaison amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine, même si cette dernière était préférée vu l'augmentation de l'incidence des NF à bactéries Gram positif. À noter qu'une quinolone seule n'était pas prescrite en cas d'antibioprophylaxie par quinolone[237].

Récemment, Kern et coll. ont démontré dans une étude en double-aveugle que la Moxifloxacine apparaît aussi efficace et sûre que l'association amoxicilline/acide clavulanique + ciprofloxacine [238]. Ces résultats doivent cependant être validés sur notre population locale de patients.

Le traitement antibiotique par voie orale nécessitera une prise et une absorption adéquate du médicament et devrait, donc, être évité en cas de troubles du transit (vomissements) et de contexte psycho-social défavorable. Une antibiothérapie intraveineuse pendant les 24 à 48 premières heures, suivie d'un relais oral, constitue une alternative raisonnable et préférée par certains cliniciens à l'heure actuelle[135].

7.4.3 Patients à haut risque (score MASCC < 21)

Les patients avec une NF à haut risque de complications doivent être systématiquement hospitalisés pour recevoir une antibiothérapie intraveineuse. Cette antibiothérapie doit être idéalement instaurée dans les 60 minutes après l'admission. Le traitement est recommandé par voie parentérale intraveineuse pour s'assurer de la biodisponibilité des antibiotiques. Le délai le plus court possible est recommandé. Les études disponibles sur le sujet sont limitées. Dans des séries rétrospectives de patients neutropéniques admis en réanimation pour des formes sévères d'infection, le délai moyen d'antibiothérapie était de 170 à 224 minutes. Au-delà de 2 heures entre l'arrivée et la première dose d'antibiotique, la mortalité à 30 jours augmentait significativement chez des patients cancéreux infectés admis en réanimation, parmi lesquels la moitié présentait une neutropénie[239].

7.4.3.1 Choix de l'antibiothérapie initiale

Ce choix est principalement guidé par les résultats des études épidémiologiques locales. De multiples combinaisons d'antibiotiques sont possibles en première intention chez le patient neutropénique infecté. Nombreuses sont celles qui ont été testées dans des études cli-

niques, puis adoptées par les associations professionnelles. Des monothérapies ainsi que des associations sont possibles. Elles sont résumées dans le **Tableau XXIV**, ainsi que les associations professionnelles ou les groupes d'experts qui les ont préconisées [86].

Les recommandations les plus récentes de l'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) proposent l'utilisation d'une monothérapie par pipéracilline/tazobactam, céfépime ou une molécule de la famille des pénèmes (Imipénème ou Méropénem)[127]. La pipéracilline est une uréidopénicilline, le céfépime une céphalosporine dite de quatrième génération. Ces molécules ont des spécificités communes en termes de spectre antibactérien. Leur activité est étendue aux bacilles à Gram négatif, y compris le bacille pyocyanique. Le spectre de la pipéracilline et des pénèmes touche également de façon très large les cocci à Gram positif, y compris les entérocoques, fréquemment incriminés en cas de porte d'entrée digestive. Ceci n'est pas le cas pour le céfépime, les entérocoques étant naturellement résistants aux céphalosporines. La combinaison au tazobactam permet d'étendre le spectre antibiotique aux bactéries productrices de bêta-lactamase. L'activité sur les germes anaérobies est suffisamment large en première intention, mais n'inclut pas *Clostridium difficile* en particulier. Céfépime, pénèmes et pipéracilline/tazobactam sont préconisés en monothérapie.

Nombreuses sont les stratégies ayant associé un aminoglycoside aux bêtalactamines. L'adjonction d'un aminoglycoside n'est plus recommandée de nos jours. En théorie, l'association a pour objectif d'être synergique, à concentration bactéricide, avec un large spectre, et de diminuer le risque d'émergence de résistance. En pratique, l'IDSA considère depuis le début des années 2000 que monothérapie et bithérapie sont équivalentes pour le traitement d'une neutropénie fébrile, s'appuyant notamment sur une méta-analyse portant sur 29 études. En 2003, un autre travail intégrant 46 essais randomisés a montré que, en plus de l'équivalence en termes d'efficacité, la bithérapie ne diminuait pas le risque de mutants résistants, et augmentait la toxicité rénale et l'ototoxicité. Les indications de la bithérapie associant bêtalactamines et aminoglycosides (hors du contexte du sepsis sévère et du choc septique) sont les infections présumées à germes multirésistants et à *P. aeruginosa* [86, 127].

Une extension de la couverture antibiotique par aminoglycoside, quinolone, voire colistine, n'est recommandée qu'en cas de sepsis sévère/choc septique, de haut risque de bactéries multi-résistantes et, éventuellement, en cas de traitement par un carbapénème dans le

mois précédent. De même, l'adjonction de vancomycine doit être envisagée en cas de sepsis sévère/choc septique, de pneumonie, de colonisation avérée par un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), d'infection d'un cathéter veineux central ou d'hémocultures positives pour une bactérie Gram positif dont l'antibiogramme est en attente[135].

Une question se pose sur la place des glycopeptides en première intention, pour lutter contre les infections à cocci à Gram positif possiblement résistants à l'antibiothérapie de première ligne. La molécule la plus répandue et le plus largement utilisée est la vancomycine. Une méta-analyse, lourdement influencée par une étude menée par l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), a montré que le bénéfice modeste en termes de délai de résolution de la fièvre était largement contrebalancé par les effets secondaires néphrologiques de la molécule, sans diminuer la mortalité[135].

Tableau XXVI. Antibiothérapie parentérale de première intention des neutropénies fébriles à « haut risque »^[86]

Sociétés savantes	Monothérapie antibiotique
FNCLCC	β -lactamine à large spectre (sauf choc septique)
IDSA/NCCN/IHO/SEQ	Céfépime
IDSA/NCCN/IHO	Méropénem
IDSA/IHO/SEQ/EORTC	Ceftazidime Imipénem-cilastine Tazobactam-pipéracilline
Sociétés savantes	Association antibiotique
FNCLCC	Aminoside + β -lactamine
IDSA	Aminoside + tazobactam-pipéracilline Aminoside + céfépime/ceftazidime Aminoside + imipénem-cilastine Aminoside + méropénem
NCCN	Aminoside/ciprofloxacine+ β -lactamine antipyocyanique Aminoside + céphalosporine large spectre
IHO	Aminoside + acyl-aminopénicilline Aminoside + céphalosporine de troisième ou quatrième génération
SEQ	Non recommandé en pratique courante

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FNCLCC: Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer; IDSA: Infectious Disease Society of America; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; IHO: Infectious Disease Working Party of the German Society of Haematology and Oncology; SEQ: Sociedad Espanola de Quimioterapia.

7.4.3.2 Escalade de l'antibiothérapie initiale

La réévaluation de l'antibiothérapie initiale à 72–96 heures doit être guidée par la clinique et les résultats microbiologiques. En cas d'infection documentée, l'antibiothérapie doit être adaptée selon le site de l'infection et l'antibiogramme, sous peine de favoriser l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR). En l'absence de documentation, une modification de l'antibiothérapie n'est pas indispensable en cas de fièvre persistante inexpliquée chez un patient parfaitement stable. Certaines situations en revanche peuvent conduire le prescripteur à modifier le traitement initial[240].

7.4.3.3 Prise en compte des bactéries multi-résistantes (BMR)

Une BMR est définie selon les critères actuels comme un germe qui n'est pas sensible à au moins une molécule parmi 3 classes thérapeutiques adaptées. L'utilisation extensive des bêtalactamines dans le traitement empirique des infections du patient neutropénique a induit l'émergence de souches multi-résistantes, en conséquence de la pression de sélection des antibiotiques et de l'induction de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE).

Devant l'augmentation majeure des résistances, l'épargne antibiotique devient une préoccupation majeure, ayant fait l'objet de recommandations de *l'European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL-4). La prise en compte des données de l'antibiogramme, des données de pharmacocinétique et pharmacodynamie, ainsi que de la balance bénéfice risque sont les éléments majeurs qui doivent intervenir dans la décision. Les facteurs de risque de développer une infection à BMR sont des antécédents de colonisation ou d'infection à BMR et l'écologie bactérienne (**Tableau XXV**). L'antibiothérapie empirique initiale doit alors être adaptée pour couvrir les germes multi-résistants, en particulier si le patient présente des signes de gravité.

Tableau XXVII. Facteurs de risque d'infection à BMR et facteurs de risque de complications, à prendre en compte lors de l'initiation de l'antibiothérapie empirique chez le patient neutropénique fébrile^[240]

Facteur de risque d'infection à BMR
Antécédent de colonisation ou d'infection à BMR, notamment
Entérobactérie productrice de BLSE ou carbapénémase
Bacilles non fermentants résistants : <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .
SARM, surtout si CMI ≥ 2 mg/L
Entérocoque résistant à la vancomycine
Antécédent de traitement par antibiothérapie à large spectre, notamment par C3G
Pathologie grave (défaillance d'organe terminale, sepsis, pneumopathie)
Infection nosocomiale
Hospitalisations prolongées et/ou répétées
Cathéter urinaire
Âge avancé
Séjour en réanimation
Facteurs de risque de complication
Choc, instabilité hémodynamique, hypotension, troubles de la conscience
Foyer d'infection localisée (pneumopathie, entérocolite, infection du cathéter central)
Patient hospitalisé
Neutropénie sévère prolongée
Comorbidités (hémorragie, déshydratation, défaillance d'organe, maladie chronique)
Âge > 60 ans

7.4.3.4 Désescalade de l'antibiothérapie initiale

La désescalade thérapeutique doit être envisagée chez les patients stables, apyrétiques depuis 48 heures, en l'absence de documentation microbiologique, sans tenir compte du taux de PNN et de la durée attendue de la neutropénie, afin de réduire la surconsommation d'antibiotiques et la sélection des résistances. En cas de documentation microbiologique, malgré la réticence des cliniciens à réduire le spectre au cours d'une neutropénie fébrile, une désescalade devrait être réalisée dès les résultats de l'antibiogramme, elle s'impose dès la sortie d'aplasie. La faisabilité de la désescalade du traitement antibiotique empirique a récemment été évaluée, chez des neutropéniques en sepsis sévère en réanimation. Cette étude démontre que la désescalade est faisable chez 44 % des patients, sans impact pronostique délétère sur la mortalité à court et long terme[240].

7.4.3.5 Adjonction d'un traitement antifongique

La prophylaxie antifongique n'est recommandée que chez les patients ayant une neutropénie attendue de plus de 7 jours, dans certaines indications. La prophylaxie contre les infections à *Candida* n'est justifiée que chez les patients allogreffés ou atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) en cours de chimiothérapie intensive. La prophylaxie contre les infections aspergillaires est indiquée chez les patients traités pour une LAM ou myélodysplasie par chimiothérapie intensive. L'ECIL-3 recommande en première intention l'utilisation du fluconazole ou du voriconazole chez les patients allogreffés lors de la période neutropénique initiale, le posaconazole ou le voriconazole chez les allogreffés atteints de maladie du greffon contre l'hôte, et le posaconazole chez les patients atteints de leucémie aiguë en cours de chimiothérapie intensive[241].

L'introduction empirique d'antifongiques doit être considérée chez les patients à haut risque, toujours fébriles après de 4 à 7 jours d'antibiothérapie probabiliste large bien conduite, avec une neutropénie attendue de plus de 7 jours au total et en l'absence de documentation. Cependant, si le patient se dégrade cliniquement, s'il existe des signes cliniques, biologiques (antigénémie aspergillaire ou prélèvements mycologiques positifs) ou radiologiques fortement évocateurs d'infections fongiques profondes (sinusite, signe du halo sur un scanner thoracique, abcès spléniques ou hépatiques), un traitement empirique antifongique pourra être ini-

tié. En réanimation, bien qu'aucune recommandation ne soit spécifique aux patients de réanimation, les pratiques habituelles sont l'utilisation d'échinocandines en cas de candidémie et de voriconazole en cas de tableau respiratoire. La seule étude réalisée chez des patients de réanimation, dans un contexte d'aspergillose pulmonaire invasive avec ventilation mécanique, retrouvait l'utilisation du voriconazole comme facteur pronostique protecteur sur la survie[242].

7.4.3.6 Place des antiviraux

Une prophylaxie antivirale par aciclovir est indiquée chez les patients séropositifs pour *Herpes simplex virus* recevant une chimiothérapie d'induction de leucémie aiguë myéloïde ou une allogreffe. La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée chez tous les patients traités pour un cancer.

Il n'y a pas d'indication à l'utilisation empirique d'antiviraux en cas de neutropénie fébrile en l'absence d'un tableau fortement évocateur de maladie virale. La recherche des virus respiratoire est recommandée en cas de symptômes respiratoires. Les infections documentées à virus influenzae doivent être traitées par inhibiteurs de la neuraminidase, ainsi qu'en cas d'épidémie ou de contagion. Le traitement du VRS n'est pas recommandé en routine. S'il existe des signes cutanés ou muqueux d'infections à virus herpès simplex ou à virus varicelle-zona, notamment en contexte de mucite, un traitement par aciclovir est alors recommandé, indépendamment d'une autre cause de fièvre[240].

7.4.3.7 Arrêt de l'antibiothérapie

Chez les patients ayant une infection cliniquement ou microbiologiquement documentée, les recommandations de l'ECIL préconisent la poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à résolution clinique et microbiologique de l'infection. Le traitement doit être de 7 jours minimum, dont 4 jours d'apyrexie. Les recommandations de l'IDSA sont plus floues, considérant que la durée du traitement anti-infectieux dépend du micro-organisme et du site d'infection et que le traitement doit être au moins poursuivi jusqu'à la résolution de la neutropénie.

En cas de fièvre d'origine indéterminée, là encore les recommandations diffèrent. En effet, l'ECIL préconise l'arrêt de l'antibiothérapie après 72 heures de traitement si le patient est

apyrétique depuis plus de 48 heures, parfaitement stable, quel que soit le taux de PNN et la durée attendue de neutropénie. L'IDSA recommande la poursuite de l'antibiothérapie jusqu'à ce que les PNN soit supérieurs à 500/mm³. Il faut cependant garder à l'esprit que l'ECIL concerne la prise en charge spécifique des patients traités pour une leucémie aiguë ou allogreffés, et non la population générale des patients d'oncohématologie. Le degré d'immunosuppression, la profondeur et la durée de la neutropénie sont les facteurs majeurs à prendre en compte dans la décision.

L'alternative, chez un patient qui reste neutropénique, et dont les signes infectieux sont résolus, est de poursuivre par une prophylaxie orale par fluoroquinolone jusqu'à la sortie d'aplasie. Le dosage sérique de la procalcitonine pourrait être un outil intéressant dans l'aide à la décision d'arrêt de l'antibiothérapie chez ces patients, mais ceci reste à confirmer.

Si le patient est toujours fébrile, neutropénique, mais stable, sans aucun foyer infectieux documenté, sans aucune évolutivité clinique pendant plus de 2 semaines d'antibiothérapie empirique, l'arrêt des antibiotiques se discute. Si le patient reste fébrile malgré la sortie d'aplasie, une nouvelle évaluation du patient est faite avec recherche de foyers bactériens, fongiques et viraux. La sortie d'aplasie peut également s'accompagner de fièvre, et de dégradation respiratoire. Si aucune infection n'est documentée, le traitement anti-infectieux peut être arrêté 5 jours après la sortie d'aplasie malgré la persistance de la fièvre[240].

7.5 Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique

L'utilisation de G-CSF chez des patients traités par chimiothérapie permet de réduire le risque de neutropénie fébrile. Le bénéfice d'une utilisation systématique de G-CSF reste malgré tout controversé à cause de son coût élevé et de ses effets indésirables potentiels (cf. infra). Ainsi, en accord avec les recommandations européennes récentes de *l'European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), mais aussi *European Society for Medical Oncology* (ESMO), l'utilisation prophylactique de G-CSF n'est recommandée que lorsque le risque de neutropénie fébrile est supérieur à 20%.

L'évaluation du risque pour un patient prend en compte le type de tumeur, le protocole de chimiothérapie et un certain nombre de facteurs individuels (âge > 65 ans, stade avancé du processus tumoral, neutropénie fébrile à un précédent cycle, présence de maladies intercurrentes, mauvais statut nutritionnel). Les cancers pour lesquels les chimiothérapies sont associées à un risque élevé de neutropénie fébrile sont les cancers du sein, des poumons, colorectaux, de l'ovaire et les lymphomes. La **Figure 56** reprend les critères d'évaluation du risque de neutropénie fébrile chez un patient donné, qui doivent être réévalués à chaque nouveau cycle de chimiothérapie[130, 235].

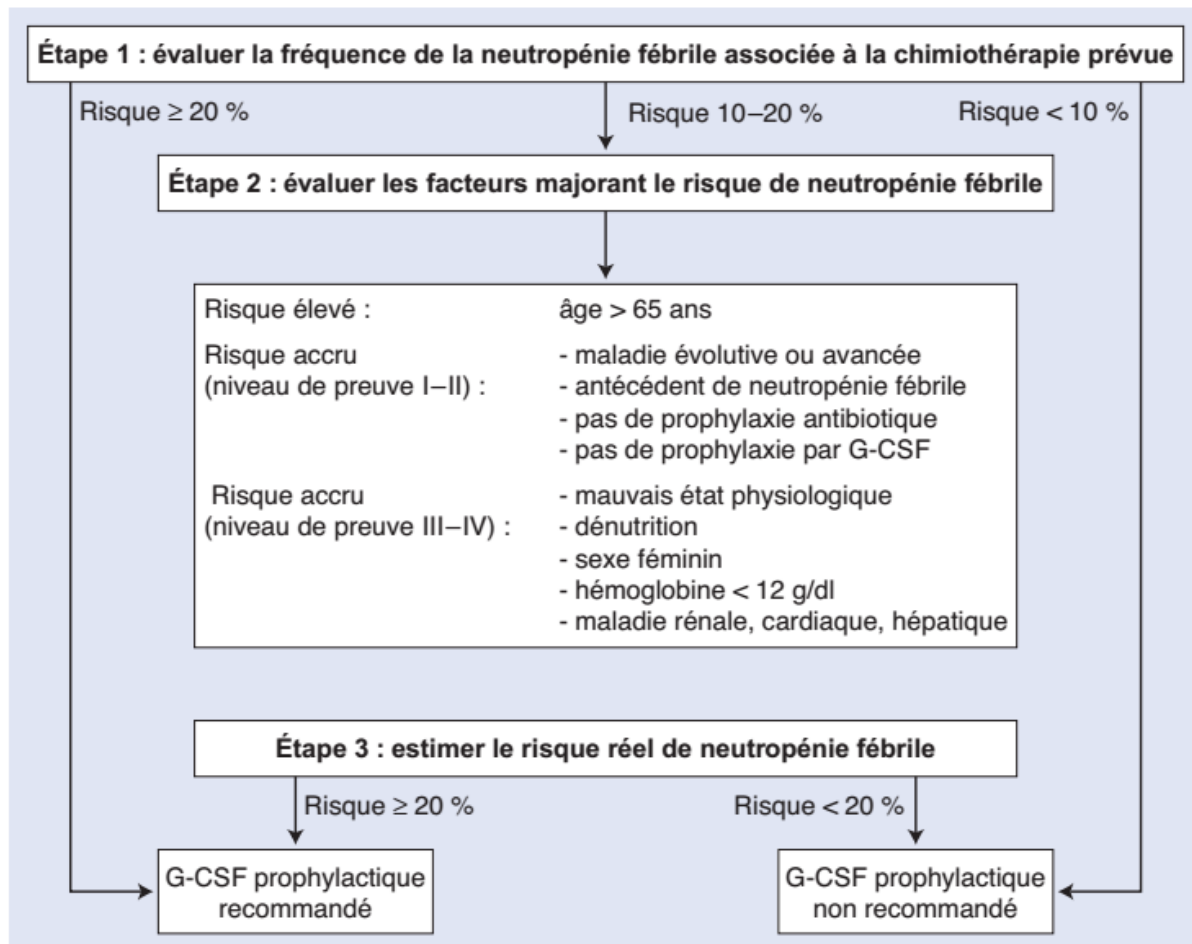


Figure 56: Algorithme de prescription des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) pour le traitement prophylactique de la neutropénie fébrile (d'après les recommandations EORTC)^[86]

7.5.1 Historique

Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) a été parmi les premières cytokines à être identifiées et à entrer dans les essais cliniques. L'identification du G-CSF a suivi le développement d'un test mesurant les effets du G-CSF et des cytokines apparentées par deux groupes indépendants dans les années 1960 : Ray Bradley et Don Metcalf à l'Université de Melbourne en Australie et Yasuo Ichikawa et Leo Sachs à l'Institut Weizmann, État colonial d'Israël. Ces travaux ont permis le développement de méthodes de culture de colonies de globules blancs à partir de moelle osseuse de souris ou de cellules spléniques dans de l'agar semi-solide et, plus tard, dans une culture de méthylcellulose et ont donné à beaucoup de ces cytokines leur nom, par ex. facteur de stimulation des colonies de granulocytes, facteur de stimulation des colonies de granulocytes / macrophages, etc.

Bien que les essais de formation de colonie aient permis la quantification du G-CSF, Nicos Nicola, dans le laboratoire de Donald Metcalf, a finalement isolé la cytokine murine à partir de milieu conditionné avec le tissu pulmonaire de souris traitées à l'endotoxine en 1983. Le G-CSF humain a été purifié peu de temps après à partir du milieu conditionné de la lignée cellulaire de carcinome de la vessie 5637 par Karl Welte en 1985. Le développement concomitant de techniques de biologie moléculaire a permis au gène G-CSF d'être rapidement cloné par Shigekazu Nagata au Japon et indépendamment par Lawrence Souza d'AMGEN en 1986, permettant la production à grande échelle de cette cytokine et son application clinique ultérieure (**Fig. 57**)[243, 244].

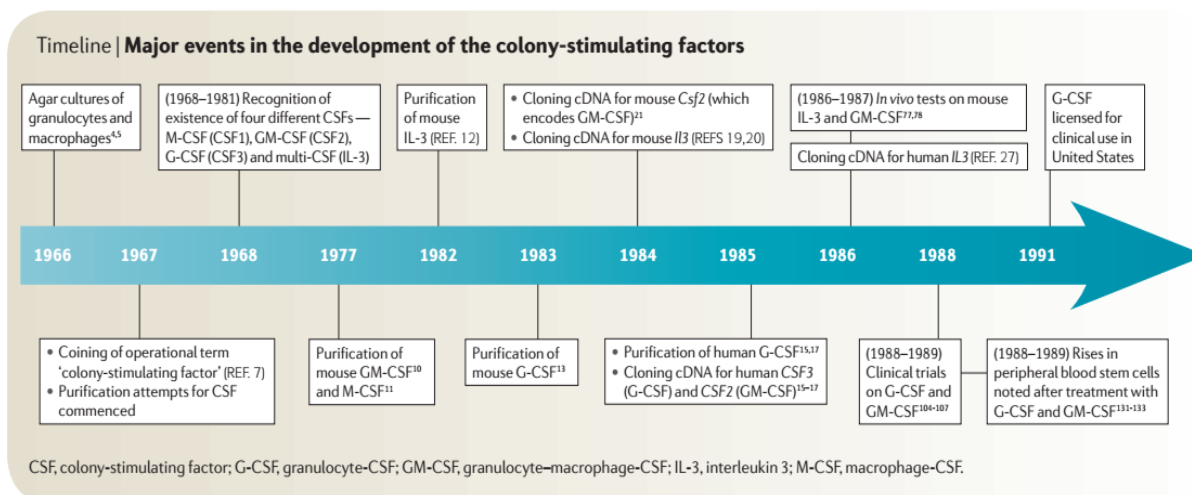


Figure 57: Évènement majeur dans le développement de G-CSF et GM-CSF^[244]

7.5.2 Structure

Le gène du G-CSF est localisé sur le chromosome 17, locus q11.2-q12. Nagata et al. Ont trouvé que le gène GCSF a 4 introns, et que 2 polypeptides différents sont synthétisés à partir du même gène par épissage différentiel de l'ARNm. La structure du G-CSF humain a été déterminée à la fois par cristallographie aux rayons X et par spectroscopie RMN, révélant une glycoprotéine monomérique constitué d'un faisceau de 4 hélices alpha A, B, C et D, En plus il y a une courte hélice E dans la boucle A-B. Son poids moléculaire total et de 19 kDa, quand elle est n'est pas glycoylée et de 25 KDa après O-glycolysation, celle-ci n'est pas nécessaire à l'activité du facteur mais semble le stabiliser in vitro.[245, 246].

7.5.3 Biologie

Le G-CSF est au centre de la production de neutrophiles, il est responsable de l'augmentation dramatique du nombre de neutrophiles en réponse à l'infection ou à des atteintes affectant la fonction de la moelle osseuse comme la chimiothérapie cytotoxique anticancéreuse. La capacité du G-CSF à induire la production de neutrophiles matures est évidente à partir de la production de colonies de granulocytes neutrophiles à partir de cellules de moelle osseuse dans des cultures semi-solides en réponse à cette cytokine[244]. De plus, les souris dépourvues de G-CSF ou de son récepteur, G-CSFR, présentent une neutropénie sévère chronique, bien qu'un petit nombre de neutrophiles soient encore détectés[243]. Les CSF se sont

a Proliferative stimulation

b Suppression of apoptosis

c Differentiation commitment

d Maturation induction

e Functional stimulation of mature cells

CSF

Neutrophils

Macrophages

Phagocytosis

Superoxide

Lysozyme

IL-1, IFN γ , TNF α , PA

7.5.4 Formulations et pharmacocinétique

169

Tableau XXVIII. Principaux facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF)^[247]

DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	T _{1/2}
Filgrastim	Neupogen®	Sol. inj. 30 MU/0,5 ou 1 mL, 48 MU/0,5 ou 0,8 mL	0,5 MU 5 µg/kg/jour (première injection au plus tôt 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique).	3.5 H
	Filgrastim Cooper®		Chez le patient sidéen : 0,1 MU 1 µg/kg/jour à augmenter par palier à 0,4 MU/kg/jour	
Lenograstim	Granocyte® Gran®	Poudre Lyophilisatilisée et solvant pour sol. inj. en seringue 13 ou 34 MUI/mL	150 µg/m ² /jour (19,2 MUI), dose d'efficacité équivalente à celle de 5 µg/kg/jour.	3 à 4 H
Pegfilgrastim	Neulasta® Neulastim®	Sol. inj. 6 mg/0,6 mL	Une dose de 6 mg est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, en administration sous-cutanée environ 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique.	15 à 80 H

Le filgrastim et le pegfilgrastim sont des facteurs recombinants humains produits par la technique de l'ADN recombinant sur *Escherichia coli* (K12). La forme pégylée (polyéthylène glycol, **Figure 59**) possède une demi-vie plus longue, autorisant une seule 15 administration par cycle. Le lenograstim, quant à lui, est produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois.

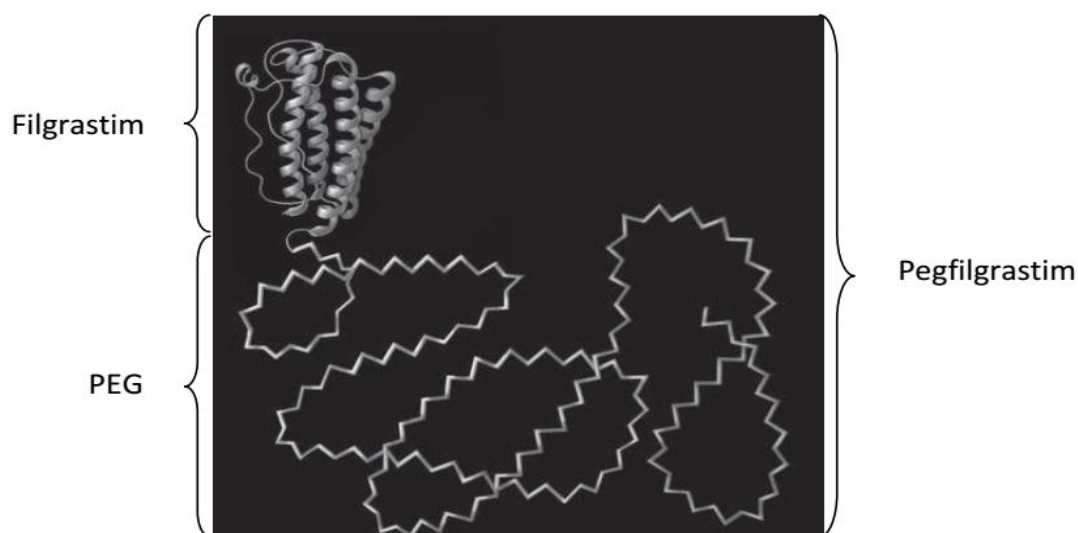


Figure 59: Structure du pegfilgrastim. Le pegfilgrastim correspond au filgrastim auquel est liée, de manière covalente, une molécule de 20 kDa à la partie N-terminale, le monométhoxy polyéthylène glycol (PEG)^[248]

7.5.4.1 Filgrastim

Il a été démontré que l'élimination du filgrastim suit une cinétique de premier ordre après administration sous-cutanée et intraveineuse. La demi-vie d'élimination sérique est d'environ 3,5 heures avec une clairance moyenne de 0,6 mL/min/kg. La perfusion continue de ce médicament sur une durée allant jusqu'à 28 jours chez des malades traités par autogreffe de moelle n'entraîne pas d'accumulation de filgrastim, et ne modifie pas la demi-vie d'élimination. Il existe une corrélation linéaire positive entre la dose de filgrastim, administrée par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse, et la concentration sérique. Après administration sous-cutanée aux doses recommandées, les concentrations sériques de filgrastim sont maintenues au-dessus de 10 ng/mL pendant 8 à 16 heures. Le volume de distribution est d'environ 150 mL/kg et la biodisponibilité du filgrastim est de 60-70%^[249].

7.5.4.2 Lenograstim

La pharmacocinétique du lenograstim est dépendante de la dose et du temps. Au cours d'administrations répétées, le pic sérique à la fin de la perfusion IV ou après injection SC est proportionnel à la dose injectée, sans qu'un effet cumulatif n'ait pu être mis en évidence. A la

dose recommandée, la biodisponibilité absolue de ce médicament est de 30 %. Le volume de distribution apparent est approximativement de 1 litre/kg et le temps de présence moyen proche de 7 heures après administration sous-cutanée. La demi-vie sérique apparente par voie sous-cutanée est approximativement de 3-4 heures à l'état d'équilibre (administrations répétées) et plus courte (1-1,5 heure) après administrations IV répétées. Sa clairance plasmatique est multipliée par 3 (de 50 à 150 ml/min) au cours d'administrations sous-cutanées répétées. Ce médicament est peu éliminé sous forme inchangée dans l'urine (moins de 1 % de la dose) car le lenograstim doit être métabolisé en peptides endogènes. Le pic est proche de 100 pg/ml/kg à la dose recommandée en sous-cutanée après administrations répétées. Il existe une corrélation positive entre la dose et la concentration sérique et entre la réponse neutrophile et la quantité totale de ce médicament retrouvée dans le sérum[250].

7.5.4.3 Pegfilgrastim

Après administration sous-cutanée unique de pegfilgrastim, le pic de concentration sérique apparaît entre 16 et 120 heures après l'injection et les concentrations sériques se maintiennent pendant la période de neutropénie qui suit la chimiothérapie myélosuppressive. L'élimination de pegfilgrastim n'est pas linéaire en fonction de la dose ; la clairance sérique de pegfilgrastim diminue lorsque les doses augmentent. Le pegfilgrastim semble s'éliminer principalement par la clairance neutrophile-dépendante qui est saturée à des doses plus élevées. La clairance étant autorégulée, la concentration sérique de pegfilgrastim diminue rapidement dès le début de la récupération en polynucléaires neutrophiles[251].

La présence de la pégylation augmente le poids moléculaire (38.8kDa vs. 18.8kDa pour le filgrastim) et lui confère un rayon hydrodynamique plus important, ce qui va considérablement limiter la dégradation par protéolyse et surtout la clairance rénale par rapport au filgrastim. Scholz et al. ont rapporté une constante de vitesse d'élimination plus basse de 80% pour la voie non spécifique pour le pegfilgrastim comparé au filgrastim. Une différence du même ordre de grandeur a été observée chez le rat ayant subi une néphrectomie bilatérale : la composante linéaire de la clairance du pegfilgrastim était 90% plus faible que celle du filgrastim. Enfin, il a été montré chez des patients atteints d'insuffisance rénale que les valeurs des paramètres PK du pegfilgrastim n'étaient pas corrélés au degré d'insuffisance rénale, confir-

mant que les reins jouent un rôle mineur dans l'élimination du pegfilgrastim. La clairance neutrophile-dépendante est donc la principale voie d'élimination du pegfilgrastim. En raison du mécanisme de la clairance neutrophile-dépendante, la pharmacocinétique du pegfilgrastim ne devrait pas être modifiée par une insuffisance rénale ou hépatique. Dans une étude en ouvert après une injection unique (n=31), l'insuffisance rénale à différents stades, y compris la maladie rénale à un stade avancé, n'a pas eu d'impact sur la pharmacocinétique du pegfilgrastim[248].

Malgré la pegylation, l'identité du filgrastim et du pegfilgrastim ainsi que leur similarité de mécanisme d'action sont admises. Cette pegylation interfère très peu avec la fixation au récepteur de G-CSF. Il a été montré qu'une injection SC unique de pegfilgrastim était cliniquement et statistiquement équivalente à environ 11 injections successives de filgrastim par cycle de chimiothérapie. Le pegfilgrastim semble avoir une biodisponibilité plus faible que le filgrastim après administration SC (biodisponibilité relative de 20 à 50% en fonction des études [248, 252].

7.5.5 Indications thérapeutiques

Les effets biologiques de filgrastim, lenograstim et de pegfilgrastim sont pratiquement comparables mais selon une étude, le filgrastim provoquerait une augmentation légèrement supérieure du nombre de PNN, par rapport à la même dose du Lenograstim. Il est important de souligner que la forme pégylée du G-CSF n'a fait l'objet d'aucune évaluation dans les neutropénies chroniques.

7.5.5.1 Filgrastim

- Neutropénie post chimiothérapie cytotoxique.
- Neutropénie congénitale
- Neutropénies cyclique
- Neutropénies idiopathique
- Neutropénie post greffe de moelle osseuse.
- Mobilisation cellule souche progénitrice hématopoïétique
- Traitement des neutropénies persistantes (taux de PNN $\leq 1000/\text{mm}^3$) chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé[249].

7.5.5.2 Lenograstim

- Neutropénie post chimiothérapie cytotoxique.
- Mobilisation cellule souche progénitrice hématopoïétique.
- Neutropénie post greffe de moelle osseuse[250].

7.5.5.3 Pegfilgrastim

- Neutropénie post chimiothérapie cytotoxique[251].

7.5.6 Posologie et mode d'administration

Plusieurs études cliniques sur l'efficacité comparée des différentes formulations sont disponibles. Concernant le lenograstim et le filgrastim, elles suggèrent qu'une moyenne de 11 injections est nécessaire pour obtenir un comptage neutrophilique dans l'intervalle de référence. Quant au pegfilgrastim, les études ont montré qu'il persistait approximativement 14 jours, ou jusqu'à l'obtention d'un comptage neutrophilique normal. Les recommandations actuelles ne privilégient pas une formulation par rapport à une autre mais de plus en plus d'auteurs suggèrent que le pegfilgrastim pourrait être plus efficace que les formulations à administration quotidienne, probablement grâce à une meilleure observance[248].

L'utilisation de ces médicaments n'est pas recommandée dans la période de 24 heures précédant ou suivant une chimiothérapie myélosuppressive, en raison de la sensibilité des cellules myéloïdes à division rapide à cette chimiothérapie.

Chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique, une augmentation transitoire du nombre des neutrophiles est typiquement observée, 1 ou 2 jours après le début du traitement par filgrastim et lenograstim. Cependant, pour obtenir une réponse durable, il faut continuer le traitement jusqu'à ce que la date attendue du nadir soit dépassée et que le nombre des neutrophiles se soit normalisé. Il n'est pas recommandé d'interrompre prématurément le traitement avant la date attendue du nadir. Après une ou deux semaines de traitement, la dose initiale peut être doublée ou diminuée de moitié selon la réponse du patient. Par la suite, la dose doit être ajustée à chaque individu toutes les une à deux semaines pour maintenir le taux moyen de neutrophiles au-dessus de $1\,500\text{ PNN/mm}^3$. Un protocole d'augmentation des doses plus rapide peut être envisagé chez les patients présentant des infections sévères.

La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la majorité des cas. Les résultats d'une étude à dose unique montrent que l'administration par voie intraveineuse peut réduire la durée de l'effet de filgrastim. La signification clinique de ces données après administrations multiples n'a pas été clairement établie. Le choix de la voie d'administration doit être fait au cas par cas[249, 250].

7.5.6.1 Filgrastim

La dose recommandée de ce médicament est de 5 µg/kg/jour (0,5 Million Unité Internationale MUI). La première injection doit être effectuée au moins 24 heures après la fin de la chimiothérapie cytotoxique. Dans les essais cliniques randomisés, la dose utilisée a été de 230 µg/m²/j (4 à 8,4 µg/kg/jour) par voie sous-cutanée. L'administration quotidienne doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir du nombre de neutrophiles soit dépassé et que ce nombre soit revenu à une valeur normale[249].

7.5.6.2 Lenograstim

La dose recommandée est de 150 µg/m²/jour (19,2 MUI), dose d'efficacité équivalente à celle de 5 µg/kg/jour (0,64 MUI) après chimiothérapie cytotoxique établie. Le dosage à 34 MUI est utilisé chez les patients de surface corporelle jusqu'à 1,80 m² et le dosage à 13 MUI est utilisé chez les patients de surface corporelle jusqu'à 0,7 m².

Après chimiothérapie cytotoxique établie, ce médicament doit être administré quotidiennement à la dose recommandée de 150 µg/m²/jour (19,2 MUI) en injection sous-cutanée. La première dose ne doit pas être administrée dans les 24 heures suivant la fin de la chimiothérapie cytotoxique. L'administration quotidienne de ce médicament doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit retourné à un niveau stable et compatible avec l'arrêt du traitement, avec si nécessaire, un maximum de 28 jours de traitement[250].

7.5.6.3 Pegfilgrastim

Une dose de 6 mg (en une seringue unique préremplie) de ce médicament est recommandée pour chaque cycle de chimiothérapie, administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique[251].

7.5.7 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont une leucocytose sévère, une thrombopénie, des céphalées, une asthénie, des douleurs abdominales, des douleurs osseuses et musculosquelettiques, une élévation de la lactate déshydrogénase (LDH) et des enzymes hépatiques. Certains de ces effets indésirables sont communs avec ceux de la chimiothérapie. Concernant les douleurs osseuses, le risque de leur survenue est augmenté en cas de leucocytose, et les analgésiques standards sont généralement suffisants pour les contrôler. Des réactions au site d'injection ont également été rapportées[248].

7.5.8 G-CSF et transformation maligne

Le G-CSF peut promouvoir la croissance des cellules myéloïdes *in vitro* et des effets similaires ont pu être observés sur certaines cellules non myéloïdes *in vitro*. L'innocuité et l'efficacité de Filgrastim chez les patients atteints de SMD ou de LMC n'ont pas été établies. Il ne doit pas être administré à des patients présentant une neutropénie congénitale sévère développant une leucémie ou présentant des signes d'une évolution vers une leucémie.

Il a été observé de rares cas (environ 3 %) de syndrome myélodysplasique ou de leucémie chez des patients atteints de neutropénie congénitale sévère traités avec Filgrastim. Ces observations n'ont été faites que dans des cas de neutropénie congénitale. Cependant, syndrome myélodysplasique ou leucémie sont des complications naturelles de la maladie et la responsabilité du traitement par Filgrastim n'a pas été démontrée dans leur survenue. Un sous-ensemble d'environ 12 % des patients dont la formule cytogénétique était initialement normale, ont développé des anomalies (dont la monosomie 7) au cours des évaluations de routine. On ignore encore si le traitement à long terme par Filgrastim des patients atteints de neutropénie chronique sévère favorise l'apparition d'anomalie cytogénétique, de SMD ou de

transformation leucémique. Il est recommandé de pratiquer un myélogramme et un caryotype chez les patients à intervalles réguliers (environ une fois par an)[249].

Bien que les données soient parcellaires, et en partie non homogène, il existe de façon concordante plusieurs études cliniques qui amènent à penser que le G-CSF probablement au-delà d'un certain seuil, peut avoir un effet leucémogène et favoriser l'apparition de transformation leucémique secondaire dans des pathologies déjà connues pour porter en elle-même un fort risque de transformations leucémiques. La dose précise à partir de laquelle cet effet est noté, ne peut être précisée simplement, car elle manque dans la plupart des études[228].

7.5.9 Autres thérapeutiques

L'utilisation de transfusions de granulocytes expose à des complications, aussi cette thérapeutique doit être limitée à des infections mettant en jeu le pronostic vital et résistantes à une antibiothérapie bien menée. Les corticoïdes sont connus pour leur effet immunosuppresseur et sur la démargination des PNN. Ceci à mener une équipe chinoise à évaluer leur efficacité dans le traitement des certains agranulocytoses. Mais aucun bénéfice à leur utilisation n'a été démontré[117].

CONCLUSION

La découverte d'une neutropénie qui se caractérise par un nombre de neutrophiles inférieur à $1\,500/\text{mm}^3$ est un événement assez courant en pratique médicale aussi bien en pédiatrie qu'en médecine adulte. Elle est associée à un risque accru d'infection qui dépend de la gravité et de la cause sous-jacente de la neutropénie.

L'étiologie de la neutropénie peut être classée comme congénitale ou acquise, et elle peut être classée comme légère, modérée ou sévère. Il existe plusieurs formes de neutropénie congénitale et acquise. Ainsi, les cliniciens doivent être bien informés sur les différentes étiologies, en particulier en ce qui concerne ceux qui exposent les patients à un risque accru de développer une neutropénie sévère aiguë et des complications potentiellement mortelles.

Les neutropénies acquises comprennent un large spectre de troubles avec une signification clinique variable. À une extrémité de ce spectre sont les patients sévèrement neutropéniques, où la neutropénie, soit aiguë ou chronique, représentent des conditions graves qui, si traités de manière non appropriée, entraînent une mortalité considérable à cause d'infections bactériennes et fongiques. À l'extrémité opposée du spectre, les patients atteints de neutropénie légère, souvent détectés lors d'autres conditions. Ces sujets sont rarement exposés aux infections, mais ils pourraient souffrir d'autres troubles où la neutropénie pourrait être un élément clé d'une autre maladie sous-jacente. La neutropénie associée au VIH est un exemple dans cette catégorie.

Les examens biologiques, basés essentiellement sur l'hémogramme, l'examen du frottis sanguin et le myélogramme, ont un rôle capital dans le diagnostic biologique et l'orientation thérapeutique au cours de la neutropénie.

De grands pas ont été faits dans le domaine du traitement de la neutropénie. Des recommandations récentes sur l'utilisation d'antibiotiques et des facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF), surtout en cas de neutropénie fébrile ont permis une amélioration considérable de la prise en charge des patients neutropéniques.

RÉSUMÉS

Résumé

Titre : Neutropénies acquises, Avancées actuelles

Auteur : ERROUISSI Yacine

Mots clés : Polynucléaire neutrophile ; Neutropénie acquise ; Fièvre ; Facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF).

La neutropénie est définie par la diminution du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles dans le sang périphérique, en dessous de la valeur normale pour l'âge, soit moins de $1000/\text{mm}^3$ avant un an et moins de $1500/\text{mm}^3$ après. On distingue classiquement les neutropénies légères ($1000 - 1500/\text{mm}^3$), modérées ($500 - 1000/\text{mm}^3$) et sévères ($< 500/\text{mm}^3$).

L'objectif de notre travail est de mettre le point sur les neutropénies acquises, leurs étiologies, leur diagnostic biologique, ainsi que de rapporter les traitements actuels utilisés au cours de cette affection.

Les mécanismes physiopathologiques des neutropénies sont classés en deux catégories selon leur localisation ; centraux ou périphériques.

Une neutropénie profonde et prolongée est associée à un risque important d'infection bactérienne ou fongique sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ainsi les principales manifestations cliniques sont liées à des infections. La localisation de celles-ci est très variable mais l'atteinte de la muqueuse buccale est caractéristique.

La grande majorité des neutropénies sont acquises, le plus souvent infectieuses et médicamenteuses (surtout en chimiothérapie), mais aussi auto-immunes et carencielles. Plus rarement la neutropénie peut s'intégrer dans une pathologie constitutionnelle complexe ou être isolée et constituer la seule anomalie clinico- biologique.

Le diagnostic d'une neutropénie nécessite un examen clinique et un interrogatoire minutieux. L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin sont au cœur du diagnostic biologique et du suivi de cette affection. En plus, des examens adaptés peuvent confirmer une étiologie particulière.

La restauration d'un nombre de polynucléaires neutrophiles normale est l'objectif de toute prise en charge thérapeutique. Celle-ci est assurée principalement par une antibiothérapie efficace et des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF).

ملخص

العنوان: نقص العدلات المكتسب، التقديمات الراهنة.

الكاتب: ياسين الرويسي.

الكلمات الأساسية: نقص العدلات المكتسب – حمى – العامل المحفز لمستعمرات المَحَبَّبات.

يُعرف نقص العدلات بإنخفاض في العدد المطلق للعدلات في الدم المحيطي، أقل من القيمة العادية بالنسبة للسن، أي أقل من $1000/\text{مم}^3$ قبل سنة واحدة من العمر وأقل من $1500/\text{مم}^3$ بعد ذلك. تُميز بين نقص العدلات الخفيف ($1500/\text{مم}^3$ - $1000/\text{مم}^3$)، المعتدل ($1000/\text{مم}^3$ - $500/\text{مم}^3$) و الحاد (أقل من $500/\text{مم}^3$).

الهدف من هذا العمل هو تسليط الضوء على نقص العدلات المكتسب، مسبباته و تشخيصه البيولوجي، بالإضافة إلى تقديم العلاجات الحالية في هذا المجال.

تُصنف الآليات الفيزيولوجية لنقص العدلات إلى فئتين وفقا لموقعهما؛ مركزية أو محيطية. يرتبط نقص العدلات العميق والمطول بخطر كبير من تعفّات بكتيرية أو فطرية شديدة قد تكون مهددة للحياة، وبالتالي ترتبط الأعراض السريرية الرئيسية بالتعفّات. موقع هذه الأخيرة جد متغير، لكن إصابة الغشاء المخاطي للفم هي سمة مميزة.

غالبا ما يكون نقص العدلات مكتسبا، تعفني أو دوائي خصوصا نتيجة للعلاج الكيميائي في معظم الحالات، لكن أيضا مناعي ذاتي أو عوزي ونادرا ما يكون نقص العدلات وراثيا أو معزولا ويشكل إختلالا بيو-سريريا وحيدا. يتطلب تشخيص نقص العدلات فحصا سريريا وإستجوابا دقيقين. يعتمد التشخيص البيولوجي ومتابعة تطور المرض أساسا على تعداد الدم وفحص اللطخة الدموية، بالإضافة إلى إختبارات مكيفة تمكن من تحديد مسببات مرضية معينة.

إستعادة عدد طبيعي من العدلات هو هدف جميع الإجراءات العلاجية، ويتم ضمان ذلك أساسا بواسطة إستعمال ناعج للمضادات الحيوية و للعامل المحفز لمستعمرات المَحَبَّبات.

Abstract

Title: Acquired Neutropenia: current advances

Author: ERROUISSI Yacine

Keywords: Polynuclear Neutrophil – Acquired Neutropenia - Fever – Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF).

Neutropenia is defined by a decrease in absolute neutrophil count (ANC) in the peripheral blood, below the normal value for age, i.e. less than $1000 / \text{mm}^3$ before one year and less than $1500 / \text{mm}^3$ thereafter. It is categorized conventionally as mild ($1,000 - 1,500 / \text{mm}^3$), moderate ($500 - 1,000 / \text{mm}^3$) and severe ($<500 / \text{mm}^3$).

The purpose of this work is to make an update on acquired neutropenia, their etiologies, their biological diagnosis, as well as to report the current treatments used during this condition.

The physiopathological mechanisms of neutropenia are classified into two categories according to their location; central or peripheral.

Deep and prolonged neutropenia is associated with a significant risk of severe bacterial and fungal infection that may be life-threatening, therefore the main clinical manifestations are related to infections. The localization of these is very variable but the affection of the oral mucosa is characteristic.

The vast majority of neutropenia is acquired, most often infectious and drug-induced (especially in chemotherapy), but also autoimmune and deficiency. More rarely, neutropenia can be integrated into a complex constitutional pathology or be isolated and constitute the only clinical-biological anomaly.

Diagnosis of neutropenia requires a careful clinical examination and interrogation. The blood count and the examination of the blood smear are at the heart of the biological diagnosis and the follow-up of this affection. In addition, adapted examinations can confirm a particular etiology.

Restoring a normal number of neutrophils is the goal of any therapeutic management. This is ensured mainly by effective use of antibiotic therapy and Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF).

RÉFÉRENCES

1. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. *Morphologie des leucocytes du sang normal*. 2017 [Consulté le 30/05/2017]. Available from: <http://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/apprendre-a-identifier-les-diverses-cellules-du-sang-normal/10-enseignements/49-morphologie-des-leucocytes-du-sang-normal>.
2. Hurtado-Nedelec M, Dang PM-C, Monteiro RC, El Benna J, Gougerot-Pocidalo M-A. *Physiologie des polynucléaires neutrophiles humains*. Revue Francophone des Laboratoires. 2014;2014(462):25-38.
3. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. *La granulopoïèse neutrophile* 2017 [Consulté le 20/05/2017]. Available from: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/25-la-granulopoiese-neutrophile>.
4. Grange MJ., Polynucléaire : Morphologie, fonction, méthodes
Journal d'hématologie 2009, EMC
5. Borregaard N, Sorensen OE, Theilgaard-Monch K. *Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins*. Trends in immunology. 2007;28(8):340-5.
6. Berliner N. *Leukocytosis and Leukopenia*. Goldman's Cecil Medicine. 12012. p. 1098-106.
7. McKenzie S, Williams L. *Clinical laboratory hematology*: Pearson; 2014.
8. Lominadze G, Powell DW, Luerman GC, Link AJ, Ward RA, McLeish KR. *Proteomic analysis of human neutrophil granules*. Molecular & cellular proteomics : MCP. 2005;4(10):1503-21.
9. Theilgaard-Mönch K, Jacobsen LC, Borup R, Rasmussen T, Bjerregaard MD, Nielsen FC, et al. *The transcriptional program of terminal granulocytic differentiation*. Blood. 2005;105(4):1785-96.
10. Eyles JL, Roberts AW, Metcalf D, Wicks IP. *Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophils—forgotten mediators of inflammatory disease*. Nature clinical practice Rheumatology. 2006;2(9):500-10.
11. Nathan C. *Neutrophils and immunity: challenges and opportunities*. Nature reviews Immunology. 2006;6(3):173-82.
12. Proebstl D, Voisin MB, Woodfin A, Whiteford J, D'Acquisto F, Jones GE, et al. *Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls in vivo*. The Journal of experimental medicine. 2012;209(6):1219-34.
13. Wagner JG, Roth RA. *Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature*. Pharmacological reviews. 2000;52(3):349-74.

14. Woodfin A, Voisin MB, Nourshargh S. *Recent developments and complexities in neutrophil transmigration*. Curr Opin Hematol. 2010;17(1):9-17.
15. Philpott DJ, Girardin SE. *The role of Toll-like receptors and Nod proteins in bacterial infection*. Molecular immunology. 2004;41(11):1099-108.
16. Sabroe I, Dower SK, Whyte MK. *The role of Toll-like receptors in the regulation of neutrophil migration, activation, and apoptosis*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2005;41 Suppl 7:S421-6.
17. Borregaard N, Cowland JB. *Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte*. Blood. 1997;89(10):3503-21.
18. Quinn M DF, Bokoch G. . *Neutrophil methods and protocols*. Methods Molec Biol. 2007;412:vii-viii.
19. Medzhitov R. *Recognition of microorganisms and activation of the immune response*. Nature. 2007;449(7164):819-26.
20. Hayashi F, Means TK, Luster AD. *Toll-like receptors stimulate human neutrophil function*. Blood. 2003;102(7):2660-9.
21. McGuinness WA, Kobayashi SD, DeLeo FR. *Evasion of Neutrophil Killing by Staphylococcus aureus*. Pathogens. 2016;5(1).
22. Nuutila J, Hohenthal U, Laitinen I, Kotilainen P, Rajamäki A, Nikoskelainen J, et al. *Simultaneous quantitative analysis of FcγRI (CD64) expression on neutrophils and monocytes: a new, improved way to detect infections*. Journal of immunological methods. 2007;328(1):189-200.
23. Herant M, Heinrich V, Dembo M. *Mechanics of neutrophil phagocytosis: experiments and quantitative models*. Journal of cell science. 2006;119(9):1903-13.
24. Levy O. *Antimicrobial proteins and peptides: anti-infective molecules of mammalian leukocytes*. Journal of leukocyte biology. 2004;76(5):909-25.
25. Ross MH, Pawlina W. *Histology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
26. Phillipson M, Kubes P. *The neutrophil in vascular inflammation*. Nature medicine. 2011;17(11):1381-90.
27. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. *Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity*. Nature Reviews Immunology. 2011;11(8):519-31.

28. Serhan CN. *Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not?* The American journal of pathology. 2010;177(4):1576-91.
29. Boxer LA. *How to approach neutropenia.* ASH Education Program Book. 2012;2012(1):174-82.
30. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB. *Congenital neutropenia: diagnosis, molecular bases and patient management.* Orphanet journal of rare diseases. 2011;6:26.
31. Baumelou E. Neutropénies, agranulocytoses. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine. Paris: Elsevier; 1998. p. 5.
32. Donadieu J, Fenneteau O. *Neutropénies constitutionnelles et acquises.* EMC-Hématologie. 2005;2(3):158-86.
33. Dale DC. *How I manage children with neutropenia.* British Journal of Haematology. 2017.
34. Nustede R, Klimiankou M, Klimenkova O, Kuznetsova I, Zeidler C, Welte K, et al. *ELANE mutant-specific activation of different UPR pathways in congenital neutropenia.* British journal of haematology. 2016;172(2):219-27.
35. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schäffer AA, et al. *HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease).* Nature genetics. 2007;39(1):86-92.
36. Boztug K, Klein C. *Genetics and pathophysiology of severe congenital neutropenia syndromes unrelated to neutrophil elastase.* Hematology/oncology clinics of North America. 2013;27(1):43-60.
37. Lebel A, Yacobovich J, Krasnov T, Koren A, Levin C, Kaplinsky C, et al. *Genetic analysis and clinical picture of severe congenital neutropenia in Israel.* Pediatric blood & cancer. 2015;62(1):103-8.
38. Aydogmus C, Cipe F, Tas M, Akinel A, Öner Ö, Keskindemirci G, et al. *HAX-1 deficiency: Characteristics of five cases including an asymptomatic patient.* Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 2016;34(1).
39. Klein C. *Genetic defects in severe congenital neutropenia: emerging insights into life and death of human neutrophil granulocytes.* Annual review of immunology. 2011;29:399-413.
40. Boxer LA, Newburger PE. *A molecular classification of congenital neutropenia syndromes.* Pediatric blood & cancer. 2007;49(5):609-14.

41. Heiss N, Knight S, Vulliamy T, Klauck S, Wiemann S, Mason P, et al. *X-linked Dyskeratosis Congenita Is Caused By Mutations In A Highly Conserved Gene Encoding A Protein With Putative Nucleolar Functions*. British Journal of Haematology. 1998;102(1-1):270-1.
42. Shimamura A. *Shwachman-Diamond syndrome*. Seminars in hematology. 2006;43(3):178-88.
43. Cavazzana-Calvo M, Lagresle-Peyrou C, Six EM, Picard C, Rieux-Laucat F, Michel V, et al. *Human Adenylate Kinase 2 Deficiency Causes a Profound Haematopoietic Defect Associated with Sensorineural Deafness*. Blood. 2008;112(11):lba-2-lba-.
44. Pannicke M, Friedrich W, Hönig M, Schwarz K. *Reticular Dysgenesis (aleukocytosis) Is Caused By Mutations In The Gene Encoding Mitochondrial Adenylate Kinase 2*. Vox Sanguinis. 2010;99:500.
45. Barbosa MD, Barrat FJ, Tchernev VT, Nguyen QA, Mishra VS, Colman SD, et al. *Identification of mutations in two major mRNA isoforms of the Chediak-Higashi syndrome gene in human and mouse*. Human molecular genetics. 1997;6(7):1091-8.
46. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al. *Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome*. Nature genetics. 2000;25(2):173-6.
47. Kolehmainen J, Wilkinson R, Lehesjoki A-E, Chandler K, Kivitie-Kallio S, Clayton-Smith J, et al. *Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen*. The American Journal of Human Genetics. 2004;75(1):122-7.
48. Jung J, Bohn G, Allroth A, Boztug K, Brandes G, Sandrock I, et al. *Identification of a homozygous deletion in the AP3B1 gene causing Hermansky-Pudlak syndrome, type 2*. Blood. 2006;108(1):362-9.
49. Bohn G, Allroth A, Brandes G, Thiel J, Glocker E, Schäffer AA, et al. *A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14*. Nature medicine. 2007;13(1):38-45.
50. Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J, editors. Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. Seminars in hematology; 2002: Elsevier.
51. Boxer LA, Stein S, Buckley D, Bolyard AA, Dale DC. *Strong evidence for autosomal dominant inheritance of severe congenital neutropenia associated with ELA2 mutations*. The Journal of pediatrics. 2006;148(5):633-6.
52. Hermanns P, Tran A, Munivez E, Carter S, Zabel B, Lee B, et al. *RMRP mutations in cartilage-hair hypoplasia*. American journal of medical genetics Part A. 2006;140(19):2121-30.

53. EL HAQAOUI Fatima. Les pancytopénies carentielles : étude rétrospective de 34 cas
Thèse de Pharmacie : Université Mohammed V Rabat.2012
54. Mary C. Dinauer PEN, Niels Borregaard. The phagocyte system and disorders of granulopoiesis and granulocyte function. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood [Internet]. 2015:[889-967 pp.].
55. Neftel KA, Hauser SP, Muller MR. *Inhibition of granulopoiesis in vivo and in vitro by beta-lactam antibiotics*. The Journal of infectious diseases. 1985;152(1):90-8.
56. Irvine AE, French A, Daly A, Ranaghan L, Morris T. *Drug-induced neutropenia due to direct effects on CFU-C—Ten years of culture experience*. European journal of haematology. 1994;52(1):21-7.
57. Watts RG, Emanuel PD, Zuckerman KS, Howard TH. *Valproic acid-induced cytopenias: evidence for a dose-related suppression of hematopoiesis*. The Journal of pediatrics. 1990;117(3):495-9.
58. Andres E, Kurtz JE, Maloisel F. *Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985–2000) and review of the literature*. International Journal of Laboratory Hematology. 2002;24(2):99-106.
59. Kaufman DW. *The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia*: Oxford University Press, USA; 1991.
60. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Seimeni Ua, Galani A, Giannakoulas N, Fragopanagou E, et al. *Ticlopidine-induced aplastic anemia: Two new case reports, review, and meta-analysis of 55 additional cases*. American journal of hematology. 2002;71(1):24-32.
61. Palmblad J. *Drug-induced neutropenias: all are not alike*. Archives of internal medicine. 2002;162(11):1310-1.
62. Schwartzberg LS. *Neutropenia: etiology and pathogenesis*. Clinical cornerstone. 2006;8 Suppl 5:S5-11.
63. Andrès E, Weitten T, Federici L, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, et al. *Neutropénie de l'adulte et du sujet âgé*. Médecine thérapeutique. 2008;14(5):314-21.
64. Kelly J. Walkovich PEN. *Leukopenia*. Nelson Textbook of Pediatrics2016. p. 1047-53.
65. P. Kuhn JM. *Neutropénies néonatales*. Réanimation et soins intensifs en néonatalogie. 2016.

66. Paz Z, Nails M, Ziv E. *The genetics of benign neutropenia*. The Israel Medical Association journal : IMAJ. 2011;13(10):625-9.
67. Andersen CL, Tesfa D, Siersma VD, Sandholdt H, Hasselbalch H, Bjerrum OW, et al. *Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study*. Journal of Internal Medicine. 2016;279:566-75.
68. Hsieh MM. *Prevalence of Neutropenia in the U.S. Population: Age, Sex, Smoking Status, and Ethnic Differences*. Annals of Internal Medicine. 2007;146:486.
69. Thobakgale CF, Ndung'u T. *Neutrophil counts in persons of African origin*. Current opinion in hematology. 2014;21:50-7.
70. Grann VR, Bowman N, Joseph C, Wei Y, Horwitz MS, Jacobson JS, et al. *Neutropenia in 6 ethnic groups from the Caribbean and the US*. Cancer. 2008;113(4):854-60.
71. Shaper A, Lewis P. *Genetic neutropenia in people of African origin*. The Lancet. 1971;298(7732):1021-3.
72. Denic S, Showqi S, Klein C, Takala M, Nagelkerke N, Agarwal MM. *Prevalence, phenotype and inheritance of benign neutropenia in Arabs*. BMC blood disorders. 2009;9:3.
73. Weingarten MA, Pottick-Schwartz EA, Brauner A. *The epidemiology of benign leukopenia in Yemenite Jews*. Israel journal of medical sciences. 1993;29(5):297-9.
74. Papadaki HA, Xylouri I, Coulocheri S, Kalmanti M, Kafatos A, Eliopoulos GD. *Prevalence of chronic idiopathic neutropenia of adults among an apparently healthy population living on the island of Crete*. Annals of Hematology. 1999;78:293-7.
75. Boulisfane S. *La neutropénie chez l'enfant: Approche étiologique (A propos de 95 cas)*: Faculté de Médecine et de Pharmacie. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Fès; 2010.
76. Gaudichon J, Cornet E, Minckes O, Bodet D. *Neutropénies de découverte fortuite chez l'enfant : diagnostic et suivi*. Archives de Pédiatrie. 2015;22:822-9.
77. Karavanaki K, Polychronopoulou S, Giannaki M, Haliotis F, Sider B, Brisimitzi M, et al. *Transient and chronic neutropenias detected in children with different viral and bacterial infections*. Acta paediatrica. 2006;95(5):565-72.
78. Vlachia V, Feketea G. *The clinical significance of non-malignant neutropenia in hospitalized children*. Ann Hematol. 2007;86(12):865-70.

79. Tantawy AA, Sallam TH, Ibrahim DM, Sallam MT, Ragab IA. *Pathogenesis and prognosis of neutropenia in infants and children admitted in a university children hospital in Egypt*. Pediatric hematology and oncology. 2013;30(1):51-9.
80. Alexandropoulou O, Kossiva L, Haliotis F, Giannaki M, Tsolia M, Panagiotou IP, et al. *Transient neutropenia in children with febrile illness and associated infectious agents: 2 years' follow-up*. European journal of pediatrics. 2013;172(6):811-9.
81. Husain EH, Mullah-Ali A, Al-Sharidah S, Azab AF, Adekile A. *Infectious etiologies of transient neutropenia in previously healthy children*. The Pediatric infectious disease journal. 2012;31(6):575-7.
82. Sheen J-M, Kuo H-C, Yu H-R, Huang E-Y, Wu C-C, Yang KD. *Prolonged acquired neutropenia in children*. Pediatric Blood & Cancer. 2009;53:1284-8.
83. Angelino G, Caruso R, D'Argenio P, Calò Carducci FI, Pascone R, Lanciotti M, et al. *Etiology, clinical outcome, and laboratory features in children with neutropenia: Analysis of 104 cases*. Pediatric Allergy and Immunology. 2014;25:283-9.
84. Kamioner D. *Recommandations pour l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires en oncologie*. Oncologie. 2008;10(5):310-5.
85. Lyman GH, Kuderer NM. *Epidemiology of febrile neutropenia*. Supportive cancer therapy. 2003;1(1):23-35.
86. Y.-E. Claessens ET, S. André, H. Clément, C. Andréotti. *Neutropénie fébrile et urgences*. EMC-Médecine d'urgence. 2013.
87. André S, Taboulet P, Elie C, Milpied N, Nahon M, Kierzek G, et al. *Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey*. Critical care. 2010;14(2):R68.
88. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. *Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy*. Cancer. 2005;103(9):1916-24.
89. Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM, Handler JA, Trifilio SM, Parada JP, et al. *Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care*. The oncologist. 2007;12(8):1019-26.
90. Yan CH, Xu T, Zheng XY, Sun J, Duan XL, Gu JL, et al. *[Epidemiology of febrile neutropenia in patients with hematological disease-a prospective multicentre survey in China]*. Zhonghua xue ye xue za zhi = Zhonghua xueyexue zazhi. 2016;37(3):177-82.

91. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. *Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients*. Cancer. 2006;106(10):2258-66.
92. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. *Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia*. Cancer. 2010;116(23):5555-63.
93. Schelenz S, Giles D, Abdallah S. *Epidemiology, management and economic impact of febrile neutropenia in oncology patients receiving routine care at a regional UK cancer centre*. Annals of oncology. 2011;23(7):1889-93.
94. Société Française d'Hématologie (SFH). *Hémogramme : indications et interprétations* 2010.
95. Klastersky J. *Febrile neutropenia*. Supportive Care in Cancer. 2014.
96. Celkan T, Koç BŞ. *Approach to the patient with neutropenia in childhood*. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. 2015;50(3):136.
97. Donadieu J. *Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique*. 2009.
98. Bodey GP, Buckley M, SATHE Y, Freireich EJ. *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Annals of internal medicine. 1966;64(2):328-40.
99. Health UDo, Services H. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0*. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2009;4(03).
100. Organization WH. *WHO handbook for reporting results of cancer treatment*. 1979.
101. Blétry O, Marroun I. *Du symptôme à la prescription en médecine générale*: Elsevier Masson; 2014.
102. Berliner N, Horwitz M, Loughran TP. *Congenital and acquired neutropenia*. ASH Education Program Book. 2004;2004(1):63-79.
103. Chen Y, Fang L, Yang X. *Cyclic neutropenia presenting as recurrent oral ulcers and periodontitis*. Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2013;37(3):307-8.
104. Hastürk H, Tezcan I, Yel L, Ersoy F, Sanal Ö, Yamalik N, et al. *A case of chronic severe neutropenia: Oral findings and consequences of short-term granulocyte colony-stimulating factor treatment*. Australian dental journal. 1998;43(1):9-13.

105. Justin G. Hastings AV, Anthony P. Fernandez. *Vancomycin Hypersensitivity Reaction Presenting with Extensive Oral Ulcerations*. Journal of Dermatology Research and Therapy. 2015;1(1):4.
106. JL. Stéphan « Neutropénies », In Gérard Chéron, URGENCES PÉDIATRIQUES: 4^{ème} édition; Elsevier, 2013.
107. Jobert E, Latger-Cannard V, Lesesve J-F, Buisine J, Feugier P, Tréchet P, et al., editors. *L'agranulocytose médicamenteuse: place du myélogramme et des tests biologiques*. Annales de Biologie Clinique; 2001.
108. Rao K. *Drug induced hematologic disorders*. Pharmacotherapy a pathophysiologic approach, 9th edn McGraw-Hill Medical, New York. 2014.
109. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Maggs JL, Park BK. *Neutrophil cytotoxicity of the chemically reactive metabolite (s) of clozapine: possible role in agranulocytosis*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1997;283(3):1375-82.
110. Curtis BR. *Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis*. Immunohematology. 2014;30(2):95-101.
111. Pick AM, Nystrom KK. *Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit?* Journal of pharmacy practice. 2014;27(5):447-52.
112. Andrès E, Maloisel F, Kurtz J-E, Kaltenbach G, Alt M, Weber J-C, et al. *Modern management of non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis: a monocentric cohort study of 90 cases and review of the literature*. European journal of internal medicine. 2002;13(5):324-8.
113. Andrès E, Maloisel F. *Antibiotic-induced agranulocytosis: a monocentric study of 21 cases*. Archives of internal medicine. 2001;161(21):2619-.
114. Pick AM, Nystrom KK. *Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit?* J Pharm Pract. 2014;27(5):447-52.
115. Pai MP, Mercier R-C, Koster SA. *Epidemiology of vancomycin-induced neutropenia in patients receiving home intravenous infusion therapy*. Annals of Pharmacotherapy. 2006;40(2):224-8.
116. Black E, Lau TT, Ensom MH. *Vancomycin-induced neutropenia: is it dose-or duration-related?* Annals of Pharmacotherapy. 2011;45(5):629-38.

117. Andrès E, Weitten T, Mourot-Cottet R, Keller O, Zulfiqar A-A, Serraj K, et al. *Agranulocytoses aux antithyroïdiens de synthèse: revue de la littérature*. La Revue de Médecine Interne. 2016;37(8):544-50.
118. Zhu NY, LeGatt DF, Turner AR. *Agranulocytosis after consumption of cocaine adulterated with levamisole*. Annals of Internal Medicine. 2009;150(4):287-9.
119. Dahl O, Fluge Ø, Carlsen E, Wiig JN, Myrvold HE, Vonen B, et al. *Final results of a randomised phase III study on adjuvant chemotherapy with 5 FU and levamisole in colon and rectum cancer stage II and III by the Norwegian Gastrointestinal Cancer Group*. Acta Oncologica. 2009;48(3):368-76.
120. Wolford A, McDonald TS, Eng H, Hansel S, Chen Y, Bauman J, et al. *Immune-mediated agranulocytosis caused by the cocaine adulterant levamisole: a case for reactive metabolite (s) involvement*. Drug Metabolism and Disposition. 2012;40(6):1067-75.
121. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricci F. *Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone*. Blood. 2003;102(5):1583-7.
122. Gouraud A, Vochelle V, Descotes J, Vial T. *Proton pump inhibitor-induced neutropenia: possible cross-reactivity between omeprazole and pantoprazole*. Clinical drug investigation. 2010;30(8):559-63.
123. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. *Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs*. Annals of internal medicine. 2007;146(9):657-65.
124. Mossad SB. *Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs*. Annals of internal medicine. 2008;148(4):320; author reply
125. Andrès E, Maloisel F. *Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia*. Current opinion in hematology. 2008;15(1):15-21.
126. Andrès E, Federici L, Weitten T, Vogel T, Alt M. *Recognition and management of drug-induced blood cytopenias: the example of drug-induced acute neutropenia and agranulocytosis*. Expert opinion on drug safety. 2008;7(4):481-9.
127. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases. 2011;52(4):e56-e93.
128. Bone RC. *Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions*. Annals of Internal Medicine. 1991;114(4):332-3.

129. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Chest. 1992;101(6):1644-55.
130. Aapro MS, Bohlius J, Cameron D, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. *2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours*. European journal of cancer. 2011;47(1):8-32.
131. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. *Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia*. The oncologist. 2005;10(6):427-37.
132. Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A, Muanza F, Georgala A, Aoun M, et al. *A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2009;20(3):513-9.
133. Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, Jackisch C, Leonard R, Paridaens R, et al. *Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study*. British journal of haematology. 2009;144(5):677-85.
134. Hilpert F, du Bois A, Greimel ER, Hedderich J, Krause G, Venhoff L, et al. *Feasibility, toxicity and quality of life of first-line chemotherapy with platinum/paclitaxel in elderly patients aged ≥ 70 years with advanced ovarian cancer--a study by the AGO OVAR Germany*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2007;18(2):282-7.
135. FRERES P, GONNE E, COLLIGNON J, GIOT J-B, GENNIGENS C, JERUSALEM G. *Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient cancéreux*. Revue Médicale de Liège. 2015;70(4):195-200.
136. Dale DC. *Neutropenia*. Encyclopedia of Life Sciences. 2015:1-8.
137. Constantinou CL. *Differential diagnosis of neutropenia*. Primary Hematology: Springer; 2001. p. 93-104.
138. Frotscher B, Salignac S, Morlon L, Bonmati C, Jeulin H, Venard V, et al., editors. *Neutropénie et/ou thrombopénie associée (s) à une infection aiguë par le parvovirus B19*. Annales de Biologie Clinique; 2009.
139. Crabol Y, Berezné A, Mouthon L. *Erythroblastopénies*, EMC. Elsevier Masson SAS, Paris). Hématologie; 2007.

140. Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y. *Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse: étiologies et prise en charge*. Réanimation. 2009;18(4):284-90.
141. Shi X, Sims MD, Hanna MM, Xie M, Gulick PG, Zheng YH, et al. *Neutropenia during HIV infection: adverse consequences and remedies*. International reviews of immunology. 2014;33(6):511-36.
142. Levine AM, Scadden DT, Zaia JA, Krishnan A. *Hematologic Aspects of HIV/AIDS*. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2001:463-78.
143. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. *Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection*. Clinica Chimica Acta. 2016;457:46-53.
144. Allen LA. *Neutrophils: potential therapeutic targets in tularemia?* Frontiers in cellular and infection microbiology. 2013;3:109.
145. Faculté de Médecine de Strasbourg. LES ANTIVIRAUX. [En ligne] http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap17-Antiviraux_2005.pdf. Consulté le 14/08/2017.
146. Martin J, Audrain M, Durant C, Rimbert M, Fromont P, Hamidou M. *Neutropénies auto-immunes*. La Revue de médecine interne. 2011;32(1):26-32.
147. Autrel-Moignet A, Lamy T. *Autoimmune neutropenia*. La Presse Médicale. 2014;43(4):e105-e18.
148. Akhtari M, Curtis B, Waller EK. *Autoimmune neutropenia in adults*. Autoimmunity reviews. 2009;9(1):62-6.
149. Rustagi PK, Currie MS, Logue GL. *Activation of human complement by immunoglobulin G antigranulocyte antibody*. The Journal of clinical investigation. 1982;70(6):1137-47.
150. Hadley AG, Byron MA, Chapel HM, Bunch C, Holburn AM. *Anti-granulocyte opsonic activity in sera from patients with systemic lupus erythematosus*. Br J Haematol. 1987;65(1):61-5.
151. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. *Primary and secondary autoimmune neutropenia*. Arthritis research & therapy. 2005;7(5):208-14.
152. Hartman KR, Wright DG. *Identification of autoantibodies specific for the neutrophil adhesion glycoproteins CD11b/CD18 in patients with autoimmune neutropenia*. Blood. 1991;78(4):1096-104.
153. Bux J. *Human neutrophil alloantigens*. Vox Sang. 2008;94(4):277-85.

154. Alekshun TJ, Sokol L. *Diseases of large granular lymphocytes*. Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center. 2007;14(2):141-50.
155. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. *Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases*. Blood. 1998;91(1):181-6.
156. Cartron J. *Human Parvovirus B19-associated childhood autoimmune neutropenia*. Int J Pediatr Hematol Oncol. 1995;2:471-5.
157. Palmblad JE, von dem Borne AEK, editors. *Idiopathic, immune, infectious, and idiosyncratic neutropenias*. Seminars in hematology; 2002: Elsevier.
158. Starkebaum G, editor *Chronic neutropenia associated with autoimmune disease*. Seminars in hematology; 2002: Elsevier.
159. Balint GP, Balint PV. *Felty's syndrome*. Best practice & research Clinical rheumatology. 2004;18(5):631-45.
160. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, et al. *The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations*. Medicine. 1990;69(2):69-80.
161. Burks EJ, Loughran TP, Jr. *Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome*. Blood reviews. 2006;20(5):245-66.
162. Liu X, Loughran TP, Jr. *The spectrum of large granular lymphocyte leukemia and Felty's syndrome*. Curr Opin Hematol. 2011;18(4):254-9.
163. Dillon AM, Luthra HS, Conn DL, Ferguson RH. *Parenteral gold therapy in the Felty syndrome. Experience with 20 patients*. Medicine. 1986;65(2):107-12.
164. Wassenberg S, Herborn G, Rau R. *Methotrexate treatment in Felty's syndrome*. British journal of rheumatology. 1998;37(8):908-11.
165. Narvaez J, Domingo-Domenech E, Gomez-Vaquero C, Lopez-Vives L, Estrada P, Aparicio M, et al. *Biological agents in the management of Felty's syndrome: a systematic review*. Seminars in arthritis and rheumatism. 2012;41(5):658-68.
166. Ren Y, Tang J, Mok MY, Chan AW, Wu A, Lau CS. *Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus*. Arthritis and rheumatism. 2003;48(10):2888-97.
167. Rauova L, Gilburd B, Zurgil N, Blank M, Guegas LL, Brickman CM, et al. *Induction of biologically active antineutrophil cytoplasmic antibodies by immunization with*

human apoptotic polymorphonuclear leukocytes. Clinical immunology. 2002;103(1):69-78.

168. Hellmich B, Csernok E, de Haas M, von dem Borne AE, Schatz H, Gross WL, et al. *Low Fcγ receptor III and high granulocyte colony-stimulating factor serum levels correlate with the risk of infection in neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus*. The American journal of medicine. 2002;113(2):134-9.
169. Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, Bové A, Akasbi M, Belenguer R, et al., editors. *Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with primary Sjögren's syndrome*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2009: Elsevier.
170. Donadieu J. *Les neutropénies chroniques de l'adulte: diagnostic et prise en charge*. Médecine thérapeutique. 2013;19(4):265-73.
171. Bussone G, Mouthon L. *Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies*. Autoimmunity reviews. 2009;8(4):332-6.
172. Fuleihan RL. *The hyper IgM syndrome*. Current allergy and asthma reports. 2001;1(5):445-50.
173. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. *Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment*. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2009;15(1):84-90.
174. Worth A, Thrasher AJ, Bobby Gaspar H. *Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype*. British journal of haematology. 2006;133(2):124-40.
175. Ochs HD, Gambineri E, Torgerson TR. *IPEX, FOXP3 and regulatory T-cells: a model for autoimmunity*. Immunologic research. 2007;38(1-3):112-21.
176. Coudurier M, Houot R, Geriniere L, Blandin S, Salles G, Lamy T, et al. *Thymic tumours, autoimmune neutropaenia and autoimmune haemolytic anaemia*. Revue des maladies respiratoires. 2008;25(5):605-9.
177. Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A, Shoenfeld Y. *Thymoma and autoimmunity*. Cellular & molecular immunology. 2011;8(3):199-202.
178. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. *Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes*. Blood. 2008;112(2):277-86.
179. Newburger PE. *Autoimmune and other acquired neutropenias*. ASH Education Program Book. 2016;2016(1):38-42.

180. Drenick EJ, Alvarez LC. *Neutropenia in prolonged fasting*. The American journal of clinical nutrition. 1971;24(7):859-63.
181. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. *Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the severe chronic neutropenia international registry*. American journal of hematology. 2003;72(2):82-93.
182. *Facultés de Médecine de Toulouse. Les neutropénies et les agranulocytoses. Université Paul Sabatier Toulouse 3* [Consulté le 14/10/2017]. Available from: http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module10/laurent/143_neutropenies_agranulocytoses.pdf.
183. Gibson C, Berliner N. *How we evaluate and treat neutropenia in adults*. Blood. 2014;124(8):1251-8.
184. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, et al. *Congenital and acquired neutropenia consensus guidelines on diagnosis from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)*. Pediatric blood & cancer. 2011;57(1):10-7.
185. Moignet A, Donadieu J, de Fontbrune FS, Lamy T. *Les neutropénies chroniques et sévères de l'adulte*. Hématologie. 2012;18(6):339-53.
186. Lazaro E, Morel J. *La survenue d'une neutropénie chez un patient atteint d'une polyarthrite rhumatoïde*. Revue du Rhumatisme. 2015;82(2):75-9.
187. Andrieu V, Lesteven É, Siguret V. *Cytopénies chez le patient âgé*. Revue Francophone des Laboratoires. 2016;2016(485):27-36.
188. Genevieve F, Mercier-Bataille D, Wagner-Ballon O. *Revue microscopique du frottis sanguin: propositions du Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire (GFHC)*. Feuille Biol. 2014;317:7-16.
189. Segel GB, Halterman JS. *Neutropenia in pediatric practice*. Pediatrics in Review. 2008;29(1):12.
190. Troussard X, Cornet E, Bardet V, Couaillac J-P, Fossat C, Luce J-C, et al., editors. *Etude des valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte: un besoin pour une meilleure interprétation et pour l'accréditation du laboratoire*. Annales de Biologie Clinique; 2014.
191. Haematology ICfSi. *Expert Panel on Cytometry. Recommendation of International Council for Standardization in Haematology on reporting differential leucocyte counts*. Clin Lab Haematol. 1995;17(113):66.

192. Lesesve J-F, Haristoy X, Thouvenin M, Latger-Cannard V, Buisine J, Lecompte T, editors. Pseudoleucopénie par leuco-agglutination in vitro des polynucléaires neutrophiles: expérience d'un laboratoire, revue de la littérature et conduite proposée. Annales de Biologie Clinique; 2000.
193. Geneviève F, Godon A, Marteau-Tessier A, Zandecki M, editors. Anomalies et erreurs de détermination de l'hémogramme avec les automates d'hématologie cellulaire Partie 2. Numération et formule leucocytaires. Annales de Biologie Clinique; 2012.
194. Nauseef WM. *Insights into myeloperoxidase biosynthesis from its inherited deficiency*. Journal of molecular medicine. 1998;76(10):661-8.
195. Kutter D. *Prevalence of myeloperoxidase deficiency: population studies using Bayer-Technicon automated hematology*. Journal of molecular medicine. 1998;76(10):669-75.
196. Lesesve J, Haristoy X, Lecompte T. *EDTA-dependent leukoagglutination*. International Journal of Laboratory Hematology. 2002;24(1):67-9.
197. Imbert M, Wagner-Ballon O. *Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës: de l'hémogramme à la classification OMS*. Revue Francophone des Laboratoires. 2015;2015(471):83-90.
198. Bain BJ. *Blood cells: a practical guide*: John Wiley & Sons; 2014.
199. Bruno Flamand. Cours d'Hémo-cytologie, Frottis sanguins. IUT de Dijon, Université de Bourgogne.
200. Rice L, Jung M. *Neutrophilic leukocytosis, neutropenia, monocytosis, and monocytopenia*. Hematology 6th edn Philadelphia, PA: Sanders. 2014:640-6.
201. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Polynucléaires neutrophiles : le cytoplasme et ses anomalies. [En ligne] <http://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/65-les-cellules-du-sang-et-de-la-moelle-osseuse/anomalies-morphologiques-des-leucocytes-sanguins/171-polynucleaires-neutrophiles-le-cytoplasme-et-ses-anomalies>. Consulté le 17/10/2017
202. Ayan MS, Abdelrahman AA, Khanal N, Elsallabi OS, Birch NC. *Case of acquired or pseudo-Pelger-Huet anomaly*. Oxford medical case reports. 2015;2015(4):248-50.
203. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Polynucléaires neutrophiles : le noyau et ses anomalies. [En ligne] <http://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/65-les-cellules-du-sang-et-de-la-moelle-osseuse/anomalies-morphologiques-des-leucocytes-sanguins/170-polynucleaires-neutrophiles-le-noyau-et-ses-anomalies>. Consulté le 17/10/2017.

204. American Society of Hematology. Large Granular Lymphocyte. [En ligne] <https://imagebank.hematology.org/image/2506/large-granular-lymphocyte--1?type=upload>. Consulté le 29/09/2017.
205. Rodríguez SR, Hernández NL, Raya SJ, Brito BM, Hernández GM. *Neutrophil mobilization test with intravenous hydrocortisone in the study of chronic idiopathic neutropenias. Experience with 19 cases and usefulness of a new diagnostic index.* Medicina clinica. 2000;115(20):764-7.
206. Agourram T. *LES CAHIERS D'HEMATOLOGIE*. 2013.
207. Pancari PA, Besa EC, Quan J, Padula A, Tubb EE, Vvacqua R. A Proposed Steroid Mobilization Test to Separate Margination From Marrow Suppression and to Determine Drug Cessation for Safety in Lenalidomide-Induced Neutropenia in Non-Del (5q) MDS Low and INT-1 Patients. Am Soc Hematology; 2012.
208. Association Formation Continue en Biologie et Médecine. Test de démargination des polynucléaires. e-MEDICINImage La Lettre du Mois. Lettre n°43; Mai 2012.
209. Autrel-Moignet A, Lamy T. *Autoimmune neutropenia*. Presse medicale. 2014;43(4 Pt 2):e105-18.
210. Fung YL, Minchinton R, Fraser J. *Neutrophil antibody diagnostics and screening: review of the classical versus the emerging*. Vox sanguinis. 2011;101(4):282-90.
211. Shim YJ, Won D. *Prefixation of Neutrophils for Neutrophil Antibody Testing*. Laboratory medicine. 2014;45(2):120-31.
212. Han TH, Chey M-J, Han KS. *A case of neonatal alloimmune neutropenia associated with anti-human neutrophil antigen-1a (HNA-1a) antibody*. Journal of Korean medical science. 2006;21(2):351-4.
213. Fung YL, Goodison K, Wong J, Minchinton R. *Investigating transfusion-related acute lung injury (TRALI)*. Internal medicine journal. 2003;33(7):286-90.
214. Heinzl M, Schönbacher M, Dauber EM, Panzer S, Mayr W, Körmöcz G. *Detection of granulocyte-reactive antibodies: a comparison of different methods*. Vox sanguinis. 2015;108(3):287-93.
215. Moix P-A, Favre L, Rosselet A, Monti M. *Ponction biopsie medullaire*. Revue médicale suisse. 2008(177):2337.
216. Abella-Bourgès N, Trumel C, Chabanne L, Diquélou A. *Myélogramme et biopsie de moelle osseuse*. EMC-Vétérinaire. 2005;2(2):74-95.

217. Thomas AE. *Investigating neutropenia*. Paediatrics and Child Health. 2007;17(8):328-32.
218. LEE SH, Erber W, Porwit A, Tomonaga M, Peterson L. *ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports*. International journal of laboratory hematology. 2008;30(5):349-64.
219. Diem H, Haferlach T, Thöml H. *Color Atlas of Hematology: Practical Microscopic and Clinical Diagnosis*: Thieme; 2004.
220. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Anémie macrocytaire carencielle par déficit en vitamine B12 et folates dans le cadre d'une dénutrition sévère. [En ligne]
<http://www.hematocell.fr/confrontationsabp/dossiers.php?act=view&id=149>.
Consulté le 11/11/2017
221. Bain BJ, Clark DM, Lampert IA, Wilkins BS. *Bone marrow pathology*: John Wiley & Sons; 2008.
222. Boiret-Dupré N, Berger M. *Culture de progéniteurs hématopoïétiques (érythroïdes, granuleux et mégacaryocytaires)*. 2013.
223. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Recommandations pour le test clonogénique des progéniteurs CFU-GM. 01/07/2014
224. Prato M. *Human and Mosquito Lysozymes: Old Molecules for New Approaches Against Malaria*: Springer; 2014.
225. Sahin O, Ziaei A, Karaismailoğlu E, Taheri N. *The serum angiotensin converting enzyme and lysozyme levels in patients with ocular involvement of autoimmune and infectious diseases*. BMC ophthalmology. 2016;16(1):19.
226. CERBA. LP. *Guide des analyses spécialisées*: Elsevier Masson; 2007.
227. Stevens CD, Miller LE. *Clinical Immunology and Serology: A Laboratory Perspective*: FA Davis; 2016.
228. Donadieu J. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant une neutropénie chronique. . 2009.
229. Santé Omdl. *La lutte contre les leishmanioses* 2010.
230. Moignet A, Hasanali Z, Zambello R, Pavan L, Bareau B, Tournilhac O, et al. *Cyclophosphamide as a first-line therapy in LGL leukemia*. Leukemia. 2014;28(5):1134.

231. Fioredda F, Calvillo M, Bonanomi S, Coliva T, Tucci F, Farruggia P, et al. *Congenital and acquired neutropenias consensus guidelines on therapy and follow-up in childhood from the Neutropenia Committee of the Marrow Failure Syndrome Group of the AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica)*. American journal of hematology. 2012;87(2):238-43.
232. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients*. Journal of Clinical Oncology. 2000;18(16):3038-51.
233. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. *Febrile neutropenia: a critical review of the initial management*. Critical reviews in oncology/hematology. 2011;78(3):185-94.
234. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. *Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO)*. Annals of hematology. 2014;93(7):1083-95.
235. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill M, Marti FM, Cullen M, Roila F, et al. *Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines*. Annals of Oncology. 2010;21(suppl_5):v252-v6.
236. Teuffel O, Ethier M, Alibhai S, Beyene J, Sung L. *Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis*. Annals of oncology. 2011;22(11):2358-65.
237. Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. *Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004;54(1):29-37.
238. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, et al. *Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC infectious diseases group trial XV*. Journal of clinical oncology. 2013;31(9):1149-56.
239. Richardson S, Pallot D, Hughes T, Littlewood T. *Improving management of neutropenic sepsis in the emergency department*. British journal of haematology. 2009;144(4):617-8.
240. Saillard C, Sannini A, Chow-Chine L, Blache J-L, Brun J-P, Mokart D. *Prise en charge de la neutropénie fébrile chez le patient d'onco-hématologie admis en réanimation*. Bulletin du Cancer. 2015;102(4):349-59.

241. Burghi G, Lemiale V, Seguin A, Lambert J, Lacroix C, Canet E, et al. *Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis*. Intensive care medicine. 2011;37(10):1605.
242. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely O, Flückiger U, Frere P, et al. *European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 update*. Bone marrow transplantation. 2011;46(5):709-18.
243. Bendall LJ, Bradstock KF. *G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent*. Cytokine & growth factor reviews. 2014;25(4):355-67.
244. Metcalf D. *The colony-stimulating factors and cancer*. Nature Reviews Cancer. 2010;10(6):425-34.
245. Nagata S, Tsuchiya M, Asano S, Kaziyo Y, Yamazaki T, Yamamoto O, et al. *Molecular cloning and expression of cDNA for human granulocyte colony-stimulating factor*. Nature. 1986;319(6052):415-8.
246. Layton JE, Hall NE. *The interaction of G-CSF with its receptor*. Front Biosci. 2006;11:3181-9.
247. Faure S. *Facteurs de croissance granulocytaires*. Actualites pharmaceutiques. 2011;502(50):53-5.
248. Pastor M. *Modélisation pharmacocinétique/pharmacodynamique par une approche de population de l'effet du G-CSF chez des patients traités avec du carboplatine: INPT*; 2013.
249. ANSM. *NEUPOGEN RCP*. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé 2017 [28/11/2017].
250. Thériaque. *GRANOCYTE*. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament 2017. [Consultée le [02/12/2017]].
251. Thériaque. *NEULASTA*. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament 2017 [Consultée le [02/12/2017]].
252. Fishburn CS. *The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics*. Journal of pharmaceutical sciences. 2008;97(10):4167-83.



Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنة : 2018

أطروحة رقم: 28

نقص العَدَلَات المَكْتَسِب، التقدمات الراهنة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: ياسين الرويسي

المزاد في 23 يناير 1991 بخريجة

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: العَدَلَات – نقص العَدَلَات المكتسب – حمى – العامل المُحفز لمستعمرات المُحَبَّات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية